# Dossier du CNIMH

Revue d'évaluation sur le médicament

Publication bimestrielle
**1996, XVII, 1**

## SOMMAIRE

**Le Point sur** — **Monoxyde d'azote (NO)**

**Évaluation thérapeutique** — **Prostaglandines utilisées en cardiovasculaire**

1996, XVII, 1

Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier

ISSN 0223.5242

# Sommaire

**DOSSIER DU CNIMH**
1996, Tome XVII, 1

Tous les articles publiés dans DOSSIER sont le fruit d'un travail collectif, sur le fond et sur la forme, entre les Rédacteurs-Signataires, le Comité de Rédaction, et la Rédaction du CNIMH d'une part, le Comité de lecture et certains experts, spécialistes du sujet traité, d'autre part. Sur chaque sujet, DOSSIER ne publie donc pas les opinions de tel ou tel, mais réalise une analyse scientifique critique, la plus objective possible.

**Directeur de la Publication** : J.M. Kaiser

**RÉDACTION**
Rédacteur en chef : M.C. Husson
Secrétaire de rédaction : C. Fréville
Comité de rédaction : S Crauste-Manciet (Saint-Germain en Laye), I. Debrix (Paris), C. Diviné (Créteil), J.E. Fontan (Paris), F. Gimenez (Paris), C. Guérin (Paris), B. Sarrut (Paris).
Secrétaire: F. Prince

**COMITÉ DE LECTURE**
C. Advenier (Versailles), P. Assayag (Paris), A. Baumelou (Paris), P. Beaufils (Paris), P. Bernades (Clichy), D. Brossard (Saint-Germain en Laye), D. Cabrol (Paris), A. Certain (Paris), A. Combre † (Nantes), J.M. Decazes (Paris), J.M. Extra (Paris) P. Faure (Paris), P. Gayral (Paris), P.M. Girard (Paris), C. Gisselbrecht (Paris), J.P. Giroud (Paris), J.L. Imbs (Strasbourg), J.C. Koffel (Strasbourg), A. Le Hir (Paris), P. Maire (Lyon), G. Massé (Paris), C. Montagnier (Bayonne), B. Quinet (Paris), Ch. M. Samama (Paris), X. Sauvageon (Paris), E. Singlas (Paris), M. Torck (Lille), J.H. Trouvin (Châtenay-Malabry), G. Vedel (Paris), J.M. Vetel (Le Mans), M. Vincens (Paris).

**IMPRESSION** : Express Service Est
19, Bd Georges Bidault, 77183 Croissy-Beaubourg
Rythme de parution: 6 numéros par an
N° ISSN 0223.5242. N° de commission paritaire: 71987

**CENTRE NATIONAL D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT HOSPITALIER (CNIMH)**

7, rue du Fer à Moulin 75005 Paris
Tél.: (1) 44 08 77 77 - Télécopie: (1) 43 36 76 49
Le CNIMH est une association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont la vocation est de dispenser une information rigoureuse et scientifique sur le médicament.
**Président** : J.M. Kaiser
**Président fondateur** : A. Mangeot †
**Directeur** : M.C. Husson
**Promotion** : C. Grevot
**Secrétariat-Abonnement** : F. Prince
**Conseil d'Administration** : P. Arnaud (Paris), A. Baumelou (Paris), M. Bénech (Paris), M.C. Bongrand (Marseille), A. Certain (Paris), A. Combre † (Nantes), A. Dauphin (Paris), Ch. Doreau (Paris), J.C. Ghislain (Mantes), F. Gimenez (Paris), G. Hazebroucq (Paris), M Hirsch (Paris), M. Hoffman (Nancy), J.M. Kaiser (Tours), R. Leverge (Paris), F. Locher (St Genis Laval), G. Maillard (Paris), C. Maison (Montreuil), N. Nocton (Senlis), C. Penot-Ragon, JP Reynier (Paris), A. Sarfati (Ivry), B . Sarrut (Paris), B. Van Bockstael (Lomme), M.C. Veyre (St Priest en Jarez), G. Willoquet (Évry).
**Membres d'honneur** : J.M. Alexandre, G. Bardelay, J Gaulin, M. Legrain.

Les articles de DOSSIER sont indexés dans BIBLIOGRAPHIF ®.
Le CNIMH a la propriété des textes publiés dans ce numéro et se réserve tous les droits de reproduction (même partielle), d'adaptation, de traduction, pour tous les pays et par quelque procédé que ce soit (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 du Code Pénal art. 425).

## Éditorial
Didier Payen 3

## Le Point sur
## Monoxyde d'azote 6

Premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation, le NO est vasodilatateur sélectif de la circulation artérielle pulmonaire constrictée. Il est indiqué dans les hypoxémies sévères, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex SDRA) chez l'enfant et l'adulte, dans l'hypoxémie réfractaire du nouveau-né (associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante), et dans l'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire (chirurgie cardio-thoracique).

## Évaluation thérapeutique
## Prostaglandines en cardiovasculaire 36

L'alprostadil ($PGE_1$), la prostacycline ou époprosténol ($PGI_2$) et l'iloprost (analogue stable de la prostacycline) présentent des propriétés intéressantes en cardio-angéiologie. L'alprostadil est indiqué dans le maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante. L'utilisation retenue par l'ATU pour l'époprosténol en France est principalement l'hypertension pulmonaire primitive ou secondaire. L'iloprost est indiqué dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante.

## Exemples Thériaque
Prostaglandines utilisées en cardiovasculaire 96

**Index** 88

Au sommaire de Dossier depuis 1990 90

Bulletin d'abonnement 91

Ventes 1996 (prix TTC) **Abonnement** : Institutions Hospitalières et Particuliers : 850 F, Etranger : 1052 F - Laboratoires : 1600 F, Etranger : 1802 F
**Numéro** : Institutions Hospitalières et Particuliers : 160 F Laboratoires : 320 F (tarif dégressif envisageable).

# É d i t o r i a l

La simplicité apparente du NO cache une grande complexité liée à sa nature radicalaire, son ubiquité, ses effets ambigus, sa difficulté de mesure.

Sa découverte à partir d'études physiopharmacologiques en 1987 a révolutionné la recherche tout azimut.
De quelques dizaines d'articles il y a 10 ans, la littérature s'enrichit de plusieurs milliers par an actuellement.

Le NO représente une révolution conceptuelle.

Il est probablement le chef de file de molécules à durée de vie très courte, de nature gazeuse donc diffusible, permettant un dialogue intercellulaire quasi-immédiat, sans passer ni par une synthèse longue ni par un récepteur spécifique.

Il fait partie des molécules dont les effets ne sont pas classables facilement, dans la mesure où il intervient dans presque tous les systèmes biologiques, et où son action dépend de sa concentration. En effet, de façon constitutive, le NO est synthétisé et relargué en continu pour assurer un tonus artériel vasodilatateur. C'est un neuromédiateur du système non adrénergique-non cholinergique, et il est doué d'une action anti-agrégante plaquettaire. Par surcroît, il est le médiateur de l'action vasodilatatrice de nombreuses substances connues depuis fort longtemps.

La possibilité d'une induction d'une enzyme de synthèse au cours de divers stimuli en font une molécule majeure dans la réponse immunitaire et inflammatoire, dans la défense contre les agents infectieux bactériens, viraux, parasitaires

Cependant, les fortes concentrations ainsi générées semblent avoir des effets néfastes, notamment sur les vaisseaux, l'expression de nombre d'enzymes, le métabolisme et la fonction cellulaires. Cette dernière notion conduit à discuter l'intérêt de bloquer cette synthèse exagérée, comme dans l'infection grave.

Les développements thérapeutiques sont dès lors nombreux à partir de la meilleure compréhension du rôle du NO.

Certaines utilisations évoquent le Monsieur Jourdain de Molière.

Les thérapeutes donnaient du NO depuis longtemps «sans le savoir», en prescrivant des dérivés nitrés en pathologie coronaire.
La nature gazeuse de cette molécule a conduit à l'utiliser pour vasodilater la circulation pulmonaire dans deux grands cadres nosologiques : l'hypertension pulmonaire et l'insuffisance aiguë hypoxémiante.

Que ce soit en pédiatrie ou en pathologie adulte, l'administration par inhalation semble pouvoir révolutionner la prise en charge de ces malades, le NO ayant des effets vasodilatateurs limités à la circulation pulmonaire.
De nombreuses études multicentriques sont en cours pour évaluer l'effet de ce traitement sur le devenir de ces patients.

L'obstétrique n'est pas épargnée par le «nuage» NO. Les contractions utérines précoces au cours du troisième trimestre de la grossesse sont en effet annihilées par la prise de donneurs de NO sous forme de dérivés nitrés.

De même, la gastro-entérologie est concernée : le déficit en NO semble expliquer tout ou partie de l'hypertonie de la sténose du pylore.
À l'inverse, la paralysie entérale résulte d'un excès de NO.

Le développement de la connaissance neurologique apporte son lot d'informations sur le NO dans la neuromédiation et la circulation cérébrale.

On voit donc que cette molécule simple oscille entre la toxicologie, la physiologie et la thérapeutique. Son étude est compliquée par les difficultés que l'on a à le mettre en évidence et à en suivre le métabolisme.

Mais quoiqu'il en soit, le NO constitue une aventure scientifique et médicale, qui en fait probablement la molécule de la décennie présente.

Didier Payen
Professeur d'Anesthésie - Réanimation
Hôpital Lariboisière
2, rue Ambroise Paré
75010 Paris

Le Point sur

# Monoxyde d'azote (NO)

Avec la participation de Martine Pennetier*, Véronique Bricard* et du Comité de Rédaction

* Service Pharmacie Centrale, CHU 44035 Nantes
** Service Pharmacie

Remerciements : D Payen (Paris), JC Mercier (Paris)

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.
L'endothélium libère à l'état basal un facteur soluble diffusible, l'Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), assimilé à l'oxyde nitrique (NO), ou à un dérivé proche contenant de l'oxyde nitrique (EDRF/NO), qui semble jouer un rôle prépondérant dans la vasorelaxation. Sa demi-vie dans les milieux biologiques est extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes. Il stimule la guanylate cyclase soluble, ce qui provoque une augmentation intracellulaire de la concentration du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) responsable dans la cellule musculaire lisse d'un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation, et au niveau des plaquettes d'une inhibition de leur agrégation. Il participe également à la neurotransmission non adrénergique non cholinergique. La perte du tonus vasodilatateur NO-dépendant pourrait être mise en cause dans un certain nombre de pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, hypertension artérielle, lésions de reperfusion, pontage veineux, diabète, hémorragie subarachnoïdienne), d'atteintes pulmonaires sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) du nourrisson, le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP).
Le monoxyde d'azote se présente sous forme d'un mélange à basse teneur de NO, avec un gaz inerte - l'azote -, conditionné en bouteille de 20 l à 200 bars, aux concentrations de 225 et 450 ppm mole/mole par Air Liquide Santé, et en bouteille de 20 l à 150 bars à la concentration de 300 ppm mole/mole par Aga Médical. La circulaire DGS/DE/ n°96-72 du 6 février 1996 de la Direction Générale de la Santé précise les conditions de stockage, de prescription, de dispensation et de suivi du NO (permettant une traçabilité du médicament), dans les indications arrêtées dans les ATU.
Il exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte (6 à 10 secondes). Il est en effet rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques. Il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et ne peut être efficace qu'en présence d'une vasoconstriction préalable dans la zone ventilée du poumon. Il améliore l'oxygénation artérielle. Il exerce également une action antitrophique et anti-agrégante plaquettaire.
La durée de vie du monoxyde d'azote, administré par voie inhalée, est très courte (6 à 10 secondes). Le gaz NO est administré à des patients particulièrement «graves» et son éventuelle toxicité ne doit pas être une limite à son utilisation.
L'effet indésirable du NO pouvant limiter son utilisation est la formation de methémoglobinémie. Le NO2 est plus toxique que le NO (toxicité bronchique).
Les indications thérapeutiques (ATU) sont :
- adulte et enfant : hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex SDRA),
- nouveau-né : hypoxémie réfractaire associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante,
- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique,
- test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Mots clés : Gaz à usage médical, Endothelium Derived Relaxing Factor, Hypertension artérielle pulmonaire, Hypoxémie, Monoxyde d'azote, Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte,

# INTRODUCTION

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation.
Les gaz à usage médical sont des médicaments, même s'ils n'ont pas encore d'AMM.

Le NO exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte. Il est en effet rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques. Il est en cours d'expérimentation clinique dans le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante chez le nouveau né ou après chirurgie cardiaque.
C'est un médicament à prescription restreinte. Des conditions particulières sont prévues dans l'ATU pour sa prescription, sa dispensation et son utilisation afin d'assurer des conditions optimales d'utilisation.

# EDRF/NO

L'endothélium libère à l'état basal un facteur soluble diffusible, L'Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), assimilé à l'oxyde nitrique (NO), ou à un dérivé proche contenant de l'oxyde nitrique (EDRF/NO), qui semble jouer un rôle prépondérant dans la vasorelaxation. Il est synthétisé dans les cellules endothéliales à partir de la L Arginine sous l'influence d'une NO-synthétase. Sa demi-vie dans les milieux biologiques est extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes.

Il stimule la guanylate cyclase soluble, ce qui provoque une augmentation intracellulaire de la concentration du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) responsable dans la cellule musculaire lisse d'un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation, et au niveau des plaquettes d'une inhibition de leur agrégation.
Il participe également à la neurotransmission non adrénergique non cholinergique

## Rappels physiologiques

Il a été montré en 1980 que l'acétylcholine provoque une vasodilatation endothélium dépendante par l'intermédiaire d'un facteur soluble diffusible (différent de la prostacycline puisque l'indométacine ne modifie pas son activité) : l'Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) ou facteur relaxant dérivé de l'endothélium (28).

Un autre type d'EDRF appelé Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF ) interviendrait en agissant sur les canaux calciques.
L'endothélium libère aussi à l'état basal des facteurs contractants appelés Endothelium Derived Contracting Factors (EDCFs).

### 1. Mise en évidence de l'EDRF

*** EDRF**

L'EDRF a été identifié en 1987. Il s'agit de l'oxyde nitrique (NO), ou d'un dérivé proche contenant de l'oxyde nitrique (76). Il semble jouer un rôle prépondérant dans la vasorelaxation et est symbolisé dans cet article par le sigle EDRF/NO.

*** EDHF**

L'EDHF agit au niveau de la membrane cellulaire sur la pompe Na/K, en augmentant l'entrée du potassium intracellulaire. Il entraîne ainsi une hyperpolarisation membranaire.
Sa structure chimique n'est pas encore connue. Son rôle physiologique exact n'est pas clairement établi (91, 100).

*** EDCFs**

Les EDCFs représentent en fait un groupe hétérogène de plusieurs substances dénommées $EDCF_1$, $EDCF_2$, $EDCF_3$.

- L'$EDCF_1$ serait soit un ion superoxyde, soit un dérivé de l'acide arachidonique.

- L'$EDCF_2$ non identifié semble libéré en cas d'hypoxie.

- L'$EDCF_3$ correspond au groupe des endothélines, polypeptides de 21 acides aminés, responsables d'une vasoconstriction lente et durable (106).

### 2. Biosynthèse de l'EDRF/NO

#### *2.1. Synthèse*

L'EDRF/NO endogène est synthétisé dans les cellules endothéliales à partir d'un acide aminé, la L-Arginine (68), qui se transforme en citrulline en libérant son groupement NO. Cette réaction s'effectue sous l'influence d'une NO-synthétase en présence d'oxygène moléculaire, de Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate sous forme réduite (NADPH), de Flavine Adénine Dinucléotide (FAD), de tétrahydrobioprotérine et de bradykinine (75, 77).

Cette biosynthèse est inhibée compétitivement par des analogues de la L-arginine comme la L-N-MonoMéthyl-Arginine (L-NMMA).

La L-NMMA, injectée par voie veineuse chez certaines espèces de rats, entraîne une hypertension notable, immédiatement réversible par un excès de L-Arginine (64, 77).

### *2.2. Les NO-synthétases (NOS)*

La NOS est une enzyme voisine de la cytochrome P450 réductase (8).
Il existe 3 isoformes de NOS :

- neuronales et endothéliales, dites constitutives,

- macrophagiques, dites inductibles.

Ces enzymes sont ubiquitaires. Elles s'expriment non seulement dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, mais aussi dans les plaquettes, les macrophages, les lymphocytes, les cellules myocardiques, les cellules des systèmes nerveux central et périphérique (9, 32, 69, 72, 88, 92, 98).

*** NO-synthétases constitutives**

Les NOS constitutives sont calcium/calmoduline-dépendantes. Leur activité s'exprime en dehors de toute stimulation. Elles produisent pendant un temps très court mais de façon permanente, des picomoles de NO (56, 93). À cette libération s'ajoutent des sécrétions accrues de NO sous l'action d'un certain nombre d'agonistes

*** NO-synthétases inductibles**

Les NOS inductibles sont calcium /calmoduline-indépendantes. Leur activité ne s'exprime que sous l'influence de certains stimuli, comme l'action des cytokines ou des lipopolysaccharides. Elles entraînent la production de nanomoles de NO pendant un temps prolongé (17, 61).

## 3. Libération de l'EDRF/NO

De nombreux facteurs stimulent cette libération (26, 27, 102) :

- les médiateurs pharmacologiques circulants et les neuromédiateurs (acétylcholine, arginine, vasopressine, catécholamines...),

- les produits de l'agrégation plaquettaire (adénosine diphosphate ou ADP, sérotonine) et la thrombine,

- les contraintes mécaniques ou forces de cisaillement (shear stress) endothéliales subies par la paroi vasculaire (augmentation du flux sanguin ou de la viscosité sanguine). Ces dernières sont prépondérantes car elles induisent la dilatation débit-dépendante permettant une adaptation vasculaire rapide en réponse aux soudaines variations de débit (89). La demi-vie de l'EDRF/NO dans les milieux biologiques est extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes.

## 4. Mode d'action cellulaire de l'EDRF/NO

Figure 1

L'EDRF/NO pénètre dans sa cellule cible (cellule musculaire lisse, plaquette...) où il stimule la guanylate cyclase soluble. Il y a augmentation du taux de GMPc intra-cellulaire, qui entraîne la phosphorylation des chaînes légères de myosine grâce à l'action d'une protéine kinase GMPc dépendante. Cette dernière est inhibée par le bleu de méthylène et tout agent capable d'inhiber la formation de la guanylate cyclase (36, 63) (Figure 1).

Dans la cellule musculaire lisse, cette augmentation du GMPc provoque un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation des vaisseaux constrictés uniquement.

L'augmentation du GMPc intraplaquettaire est également responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire par effet feed-back négatif en rapport avec le relargage d'EDRF (60, 61).

## 5. Rôles de l'EDRF/NO

L'EDRF/NO participe :

- au contrôle du tonus vasculaire et de l'hémostase,

- aux processus immunologique, bactéricide, antitumoral et inflammatoire par l'intermédiaire de l'action cytotoxique des macrophages activés (43),

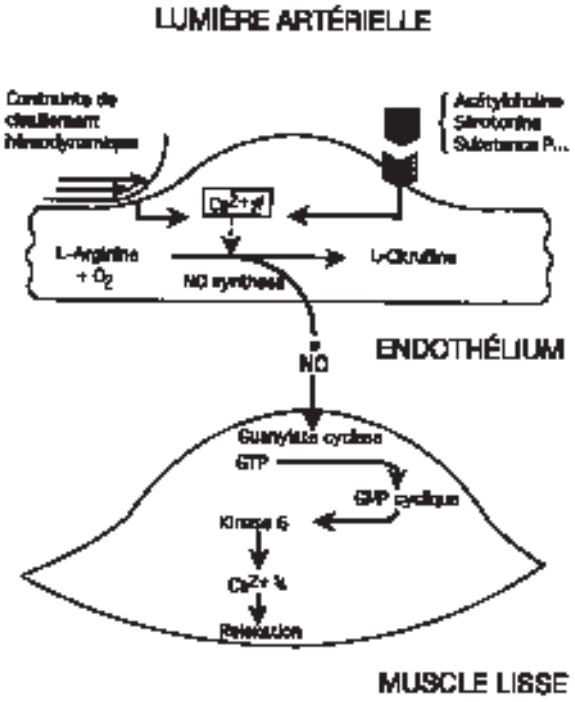



Figure 1 : Mécanisme de la relaxation de la cellule musculaire à partir des signaux perçus par l'endothélium.

- à la neurotransmission non adrénergique non cholinergique (en médiant l'action de certains neuromédiateurs tels que la substance P ou le VIP : vasoactive intestinal peptide) au niveau des muscles lisses du tractus gastro-intestinal, des viscères pelviens et des voies aériennes (32).

**Rappels sur les pathologies impliquant l'EDRF/NO** (45)

La perte du tonus vasodilatateur NO-dépendant pourrait être mise en cause dans un certain nombre de :

-pathologies cardiovasculaires : athérosclérose, hypertension artérielle, lésions de reperfusion, pontage veineux, diabète, hémorragie subarachnoïdienne,

- atteintes pulmonaires sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) du nourrisson, le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP).

## 1. L'EDRF/NO endothélial et les pathologies cardiovasculaires

La perte du tonus vasodilatateur NO-dépendant pourrait être mise en cause dans un certain nombre d'hypertensions et de spasmes vasculaires.
Des lésions endothéliales extensives, soit par athérosclérose, soit par ischémie, entraînent des perturbations de la synthèse de NO, non seulement au niveau des gros vaisseaux, mais aussi de la microcirculation (42, 95).

### *1.1. EDRF/NO et athérosclérose*

Un dysfonctionnement endothélial précoce se produit au cours de la maladie athéroscléreuse.

Les relaxations dépendantes de l'endothélium sont très altérées, ce qui se traduit par une vasoconstriction anormale à certains stimuli.
Il est observé une diminution de l'EDRF/NO dans l'athérome coronarien et chez les personnes âgées ; cette diminution est retrouvée au niveau des modèles d'angor spastique reproduisant une sténose coronarienne (65, 96, 97).
Ce dysfonctionnement est présent chez des patients hypercholestérolémiques à coronarographie normale (108).

### *1.2. EDRF/NO et hypertension artérielle*

Le mécanisme de dilatation dépendant de l'EDRF/NO semble être anormal chez les patients hypertendus.

L'injection d'un inhibiteur des NO-synthétases (L-NMMA) entraîne une diminution du débit sanguin moins importante chez les patients hypertendus que chez les sujets dont l'hypertension est contrôlée par un traitement classique.

Le NO endogène ayant un effet protecteur important, singulièrement au niveau splanchnique (11, 32), pourrait permettre de maintenir l'activité des NO-synthétases constitutives chez l'hypertendu.

La fonction protectrice de l'endothélium, vis-à-vis de l'adhésion plaquettaire et des contractions provoquées par les substances libérées lors de l'activation plaquettaire, est diminuée chez l'hypertendu.
Or, la détérioration des interactions endothélium/plaquettes peut favoriser la survenue d'accidents cérébro-vasculaires ischémiques, d'infarctus du myocarde et de maladies vasculaires périphériques.

### *1.3. EDRF/NO et lésions de reperfusion*

Lors de la reperfusion, après une ischémie myocardique, la libération du NO par les phénomènes de shear-stress vient combattre les effets d'une production de radicaux libres superoxydes. Or, un dysfonctionnement endothélial précoce survient dans les minutes qui suivent la reperfusion. L'absence de NO permet alors l'action de ces substances oxygénées réactives, qui engendrent une vasoconstriction très importante et une adhésion des polynucléaires neutrophiles, dont la migration vers le sous endothélium contribue aux lésions tissulaires de reperfusion (14, 57, 62).

### *1.4. EDRF/NO et pontage veineux*

Les différents greffons vasculaires utilisés dans les pontages aorto-coronariens présentent une longévité variable.

Les pontages mammaires ont une perméabilité beaucoup plus longue que les pontages veineux, pour différentes raisons (32, 41, 59) :

- une libération accrue de NO, du fait de l'augmentation de la vitesse sanguine dans ces pontages, entraînant une vasodilatation des artères mammaires,

- une hypertrophie pariétale des pontages veineux liée à une contrainte pariétale beaucoup plus élevée sur ces vaisseaux, s'accompagnant de vitesses circulatoires plus faibles,

- le développement rapide d'une athérosclérose.

### *1.5. EDRF/NO et diabète*

De nombreuses anomalies de la paroi vasculaire sont décrites au cours du diabète.

Elles seraient responsables d'une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante (EDRF/NO), mais aussi d'une altération de la vasodilatation endothélium-indépendante (66, 101).

### *1.6. EDRF/NO et hémorragie subarachnoïdienne*

Une altération de la paroi des artères cérébrales peut résulter de la présence de vasospasmes, dus notamment à :

- une diminution de l'activation de la guanylate cyclase du muscle lisse,

- et/ou une diminution de la quantité d'EDRF/NO atteignant le muscle lisse du fait de l'inhibition de l'EDRF/NO par l'hémoglobine de l'hémorragie (47, 48, 50).

## 2. L'EDRF/NO endothélial et les pathologies pulmonaires

### *2.1. Rôle physiologique de l'EDRF/NO dans la circulation pulmonaire*

*** Chez l'adulte**

Chez le sujet normal, les pressions pulmonaires sont environ six fois plus basses que les pressions systémiques alors que les débits sont strictement identiques entre le flux pulmonaire et le flux aortique. Cela signifie que les résistances pulmonaires sont égales au 1/6 des résistances périphériques.

Les cellules endothéliales pulmonaires synthétisent et relarguent de l'EDRF/NO. Elles représentent 30 % des cellules pulmonaires totales.

En condition de normoxie, chez l'homme sain, une production basale et continue d'EDRF/NO contribue au maintien de régime à basse pression, caractéristique de la circulation pulmonaire (21).

Lors d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, celle-ci voit son intensité modulée par le relargage de NO dans le même territoire, ce qui permet de réduire l'intensité de la vasoconstriction hypoxique (90).

*** Chez le fœtus**

Chez le fœtus, la circulation pulmonaire ne reçoit que 10 à 15 % du débit cardiaque ; le régime de pression est voisin de celui de la circulation systémique.
Au moment de la naissance, les mécanismes impliqués dans la production d'EDRF/NO sont la ventilation, l'augmentation de la pression en oxygène ($PaO_2$) et l'augmentation du débit et des forces de cisaillement dans la circulation pulmonaire (13).

### *2.2. Dysfonctionnement endothélial et pathologie pulmonaire*

Un dysfonctionnement endothélial pulmonaire et des modifications anatomiques vasculaires accompagnent les atteintes pulmonaires sévères comme :

- le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA),

- la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte, et la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) du nourrisson,

- le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP).

Le mécanisme de dilatation dépendant du NO devient anormal chez les patients hypertendus pulmonaires. Une réduction de la vasodilatation endothélium-dépendant médiée par le NO est maintenant clairement démontrée dans la circulation pulmonaire, au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire, qu'elle soit secondaire à un shunt gauche/droit chez l'enfant, ou primitive.

Une inflammation aiguë ou une infection pulmonaires peuvent altérer la fonction endothéliale.

**Remarque** : En contre-partie, l'augmentation de l'activité EDRF/NO est à la base de nombreux tableaux pathologiques : asthme, colite, cardiomyopathie, cancer, rejet de greffe, et les grandes quantités de NO expliquent l'hypotension majeure de certains chocs septiques (73).

## LE MONOXYDE D'AZOTE (NO)

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

Il se présente sous forme d'un mélange à basse teneur de NO, avec un gaz inerte - l'azote -, conditionné en bouteille de 20 l à 200 bars, aux concentrations de 225 et 450 ppm mole/mole par Air Liquide Santé, et en bouteille de 20 l à 150 bars à la concentration de 300 ppm mole/mole par Aga Médical.
Chaque bouteille est munie d'un certificat de contrôle de qualité où figurent notamment le numéro de lot, le titre en NO et la date de péremption.

La circulaire DGS/DE/ n°96-72 du 6 février 1996 de la Direction Générale de la Santé précise les conditions de stockage, de prescription, de dispensation et de suivi (permettant une traçabilité du médicament), dans les indications arrêtées dans les ATU accordés aux laboratoires Air liquide Santé et Aga Médical.

## Renseignements généraux et galéniques

Le monoxyde d'azote (NO) a longtemps été un gaz industriel, non médicamenteux.

Les laboratoires pharmaceutiques Air Liquide Santé (anciennement CFPO) viennent d'obtenir une ATU (13 février 1996) pour les formes à 225 (ATU 589 057-6) et 450 ppm (ATU 589 055-3), et les laboratoires Aga Médical pour la forme à 300 ppm (ATU 589 068-8).

Cette ATU est assortie d'un suivi thérapeutique et de pharmacovigilance. Une circulaire de la Direction Générale de la Santé (Circulaire DGS/DE/ n°96-72 du 6 février 1996 relative aux conditions de prescription, de dispensation et d'administration du MONOXYDE D'AZOTE dans les établissements de santé publics et privés) précise les conditions de prescription, de délivrance et de suivi.
Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

### 1. Synthèse

La synthèse du NO (10) se fait à partir de solutions d'acide sulfurique et de nitrite de sodium dans de l'eau (stockées dans des cuves de polypropylène). Elle conduit à la formation d'un mélange comportant 95 % de NO et 5 % de $NO_2$.
Les impuretés principales résultant de cette synthèse sont : $N_2$, $N_2O$ et $CO_2$.

### 2. Conditionnement

Le conditionnement (10) des mélanges à basse teneur de NO dans l'azote se fait à partir du NO pur de qualité N30 (pureté globale supérieure ou égale à 99,8 %), et de l'azote de qualité N50 (pureté globale supérieure ou égale à 99,999 %), dans des bouteilles préalablement étuvées, de type B20 (capacité en eau 20 litres), à 200 bars de pression.

À titre d'exemple, la présentation de concentration 225 ppm est obtenue en ajoutant de l'azote à 225 $cm^3$ de NO jusqu'à l'obtention d'un mélange mole pour mole des 2 gaz de 1 $m^3$ pour une pression de 200 bars.
La quantité de gaz contenue dans chaque bouteille est de 4 $m^3$

La bouteille est identifiable par les couleurs conventionnellement utilisées : corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, avec la mention " gaz à usage médical". Elle est munie d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie.

### 3. Contrôle

Le contrôle se fait sur chaque bouteille (10).

Chaque bouteille est munie d'un certificat de contrôle de qualité se présentant sous forme d'une étiquette autocollante blanche à cadre rouge collée sur le corps de la bouteille, où figurent :

- le numéro de lot,
- le numéro de la bouteille,
- les spécifications de fabrication,
- le titre en NO,
- le titre en oxydes supérieurs d'azote (NOx),
- la date de l'analyse,
- la date de péremption.

L'analyse par chimiluminescence est la méthode de référence (mentionnée dans l'ATU) donnant la meilleure précision dans la mesure des impuretés du NO en oxydes supérieurs (inférieure au ppm).
Les mélanges étalons de référence sont soit des mélanges produits sur le site de fabrication, soit des mélanges garantis par le National Institute of Standards and Technology (NIST) à ± 1 % en valeur relative. Une étude de conservation du mélange a été effectuée : la durée de péremption est fixée à 3 ans. La tolérance de réalisation, représentée par l'écart entre la concentration en NO nominale et la concentration mesurée par chimiluminescence dans chaque bouteille est de ± 7,5 %, ce qui est beaucoup. La précision d'analyse représentant l'incertitude de mesure de la concentration réalisée est de ± 1 %.

### 4. Conservation

La conservation est de 6 mois sous réserve de validité de la réépreuve.

Les bouteilles doivent être stockées en position verticale, et arrimées solidement pour éviter les chutes et les chocs.
En cas de fuite, la conduite à tenir n'est pas spécifique :
- fermer la bouteille (la fermeture complète des robinets actuels est difficile à obtenir),
- aérer la pièce,
- soustraire éventuellement la personne évanouie...

#### *4.1. Stockage dans le service de pharmacie*

La conservation des bouteilles doit se faire à des températures comprises entre - 10° et + 50°C, à l'écart de toute source de chaleur, d'ignition, à l'abri de l'humidité, des matières combustibles et dans des locaux bien ventilés, réservés au stockage des gaz à usage médical et fermant à clé.

### *4.2. Stockage dans le service de soins*

Dans les services, les bouteilles doivent être, soit fixées au mur avec une chaîne et deux crochets, soit positionnées sur un chariot à bouteilles, muni d'une sangle ou d'une chaîne.

**Remarque**. La réalisation de circuit d'adduction de monoxyde d'azote à l'aide d'installation centralisée avec centrale de bouteilles, de canalisations fixes et prises au lit du patient est interdite.

## 5. Mode d'emploi

- Utiliser un raccord spécifique de type C, conforme à la Norme NF E 29-650, et un manodétendeur pouvant admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service de la bouteille.

- Utiliser pour le circuit de dispensation une tubulure souple de faible section, une pièce en T sur le circuit patient,

- Utiliser des manodétendeurs-débitmètres en acier inoxydable et des canalisations en polytétrafluoroéthylène (P.T.F.E.)

- À chaque nouvelle utilisation, purger à 3 reprises le manodétendeur-débitmètre par le mélange monoxyde d'azote-azote,

- Ne pas effectuer de branchement en «Y» permettant de traiter deux patients en même temps.

- Évacuer les gaz expirés à l'extérieur (en évitant les lieux où ils pourraient s'accumuler).

- Le monoxyde d'azote étant incolore et inodore, la présence d'un système permettant de détecter sa présence dans l'air ambiant est préconisé dans tous les lieux d'utilisation et de stockage.

- La valeur limite d'exposition (valeur moyenne d'exposition) pour l'exposition du personnel au monoxyde d'azote est fixée à 25 ppm pendant 8 heures (30 mg/m$^3$) par la législation du travail . La valeur correspondante pour le dioxyde d'azote sur les lieux de travail est de 3 ppm (6mg/m$^3$). Il conviendra de mesurer régulièrement la teneur atmosphérique en monoxyde d'azote sur les lieux d'utilisation.

## 6. Prescription

La prescription du monoxyde d'azote est réservée à l'usage hospitalier, aux spécialistes qualifiés en anesthésie réanimation, en anesthésiologie-réanimation chirurgicale, en chirurgie vasculaire, en chirurgie générale, en chirurgie thoracique et cardiovasculaire, en cardiologie et médecine des affections vasculaires, en pathologie cardiovasculaire et en pneumologie, exerçant dans les services d'anesthésie, de réanimation chirurgicale ou médicale adulte et pédiatrique, de chirurgie cardiovasculaire, de cardiologie et de pneumologie d'établissement de santé publics ou privés.

## 7. Traçabilité

Un système de traçabilité ou de suivi des bouteilles de NO doit être établi au sein des établissements de santé publique.

La circulaire de la Direction Générale de la Santé prévoit que :

- les prescriptions nominatives doivent être rédigées sur des fiches individuelles de prescription, de dispensation et de suivi fournies par l'établissement pharmaceutique (où figurent notamment l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est prescrit et le numéro de lot de la bouteille),

- la dispensation du médicament est individuelle et est accompagné des annexes de l'ATU ainsi que de la fiche individuelle de prescription, de dispensation et de suivi, et fait l'objet d'une transcription sur l'ordonnancier où le pharmacien doit inscrire le numéro de lot de la bouteille dispensée,

- la bouteille de monoxyde d'azote à l'arrêt du traitement est rendue à la pharmacie où la durée de traitement est reportée sur la fiche individuelle de prescription et de suivi,

- la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier médical du patient,

- toute administration chez le nourrisson et l'enfant est mentionnée de façon détaillée dans son carnet de santé,

- une fiche individuelle de recueil des effets indésirables est mise à disposition du prescripteur par l'établissement pharmaceutique.

# Propriétés physicochimiques

Le NO est un radical possédant un électron non apparié.
Il réagit très rapidement avec l'anion superoxyde et l'oxygène pour former l'anion peroxynitrique qui se transforme en nitrate en milieu acide, mais peut se décomposer en radical hydroxyle et en ion nitrosonium (99).

Le NO inhalé se dissout dans les milieux biologiques. Il se complexe avec les protéines héminiques comme la guanylate cyclase, l'hémoglobine et certaines protéines contenant du fer et du soufre. Il est très diffusible (7) et possède des solubilités dans l'eau et les lipides comparables à celles du monoxyde de carbone (CO) et à l'oxygène (15).

# Toxicologie (20)

## 1. Toxicité du NO

### *1.1. Toxicité aiguë*

Chez l'animal (chien et rat), le NO inhalé à des concentrations supérieures ou égales à 200 - 500 ppm est léthal par methémoglobinémie et œdème pulmonaire (96).

L'inhalation de 1000 ppm pendant 30 minutes et de 320 ppm pendant 8 heures a entraîné une mortalité de 50 % respectivement chez le rat et la souris.

### *1.2. Toxicité chronique*

La plupart des études montrent que l'exposition de façon continuelle d'animaux à une atmosphère contenant du monoxyde d'azote (1 à plusieurs ppm) pendant plusieurs mois entraîne des modifications histologiques à type d'hyperplasie épithéliale bronchique .

### *1.3. Tératogenèse, mutagenèse, cancérogenèse*

- Les effets du monoxyde d'azote sur les fonctions de reproduction n'ont pas été évalués chez l'animal .

- Dans tous les modèles étudiés (bactéries et cellules de mammifères), le monoxyde d'azote s'est révélé mutagène. Il agit par déamination de l'ADN.
Les composés secondaires N-nitroso à fort pouvoir mutagène, formés après administration de monoxyde d'azote, ne sont à l'heure actuelle pas tous connus.

- Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée.

### *1.4. Toxicité cellulaire* (40)

- Le NO est un des effecteurs de la cytotoxicité des macrophages.

- Sa réactivité avec l'anion superoxyde conduit à un oxydant puissant responsable d'une peroxydation lipidique et d'une altération du surfactant.

## 2. Toxicité du $NO_2$

La toxicité du $NO_2$ est supérieure à celle du NO.

Elle dépend du temps de contact du NO avec l'oxygène et de la $FiO_2$ (19), de la concentration en NO mais aussi de la température, du pH et du degré d'hygrométrie.

Chez le chien, des études ont montré l'apparition d'un œdème alvéolaire, réversible après 7 jours (80).

La toxicité aiguë se traduit par une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire, une hyperréactivité bronchique et une susceptibilité accrue aux infections virales.

Sa toxicité chronique est comparable à celle de l'oxygène ou de l'ozone : emphysème, augmentation de la taille des cavités.

De jeunes rats, exposés à des concentrations de 17 ppm de $NO_2$ pendant un an, ont présenté des lésions histologiques pulmonaires précoces mais résolutives en quelques semaines. Par contre, des lapins respirant pendant 6 jours 3,6 ppm de $NO_2$ et 40 ppm de NO n'ont présenté aucune anomalie histologique pulmonaire (1).

# Propriétés pharmacologiques

La durée de vie du monoxyde d'azote, administré par voie inhalée, est très courte (6 à 10 secondes). Après avoir franchi la barrière alvéolo-capillaire, il réagit pratiquement instantanément avec l'oxygène dissout pour former des nitrites, ou se fixe sur le groupement héminique de l'hémoglobine circulante produisant rapidement methémoglobine et nitrates.

Il exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte. Il est en effet rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques.

Il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et ne peut être efficace qu'en présence d'une vasoconstriction préalable dans la zone ventilée du poumon.
Il améliore l'oxygénation artérielle. Il exerce également une action antitrophique et anti-agrégante plaquettaire.

## 1. Pharmacocinétique

Après avoir franchi la barrière alvéolo-capillaire, le NO inhalé réagit pratiquement instantanément avec l'oxygène dissout pour former des nitrites, ou se fixe sur le groupement héminique de l'hémoglobine circulante avec une grande affinité (mille fois celle du CO), produisant rapidement methémoglobine et nitrates.

À 25 ppm, l'inhalation de NO est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de nitrates et de methémoglobine. La concentration de 10 ppm est la limite à ne pas dépasser pour éviter cette augmentation (105).

Cette réaction est très rapide. De ce fait, son action reste locale et se limite aux vaisseaux pulmonaires en regard des alvéoles ventilées (31, 46). Son absorption est de 80 %.
Cette fixation est altérée en cas de déficit en G6PD et methémoglobine réductase.

Les nitrates sont éliminés en majorité par voie urinaire et la methémoglobine est métabolisée en plusieurs heures en hémoglobine par les réductases endogènes.

La demi-vie du NO est très brève : 6 à 10 secondes.
Différentes formes de transport du NO ont été proposées comme formes de stockage du NO : les complexes fer-nitrosyl et les S-nitrosothiols (formes réduites plasmatiques de NO). Leur demi-vie est également très brève.

## 3. Mécanisme d'action :

**cf** ***p 7 : 1.3. Mode d'action cellulaire de l'EDRF/NO***

## 4. Actions du NO inhalé

Le NO inhalé est un vasodilatateur sélectif de la circulation artérielle pulmonaire vasoconstrictée.
Il relaxe le muscle lisse vasculaire pulmonaire selon le même mécanisme que l'EDRF/NO endogène.

Contrairement aux vasodilatateurs pulmonaires classiques administrés par voie intraveineuse, le NO inhalé ne semble pas avoir d'action systémique. Sa durée de vie très courte semble liée à sa rapide inactivation par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire, bien qu'il ne soit pas noté la plupart du temps d'augmentation de la methémoglobinémie ni de la concentration en nitrites et nitrates.

### *4.1. Action sur la circulation pulmonaire*

Le NO inhalé est un vasodilatateur artériel et veineux. Cependant, il existe des patients dits « répondeurs au NO » et d'autres dits « non répondeurs au NO » (80, 81).
L'absence de réponse au NO peut avoir différentes causes :

- l'absence de vasoconstriction artérielle pulmonaire,
- un recrutement alvéolaire insuffisant,
- une modification anatomique de l'endothélium vasculaire,
- un dysfonctionnement cardiaque associé.

Alors que l'EDRF/NO endogène exerce un effet vasodilatateur permanent, le NO inhalé ne dilate que les vaisseaux pulmonaires constrictés. Il est sans effet sur une circulation pulmonaire normale (23, 34).

### *4.2. Action sur l'oxygénation artérielle*

Le NO inhalé améliore l'oxygénation artérielle car il favorise la redistribution du débit sanguin pulmonaire de la zone non ventilée vers la zone ventilée.

N'ayant pas d'effet systémique, il n'entraîne pas d'augmentation du débit cardiaque, à l'inverse des autres vasodilatateurs.

L'effet sur la $PaO_2$ du NO peut être amplifié plus ou moins par d'autres déterminants de la $PaO_2$ (80).

### *4.3. Autres actions bénéfiques potentielles*

*** Action antitrophique** (29)

Le NO endogène, synthétisé à l'état basal, exerce un effet antitrophique permanent sur les cellules musculaires lisses sous-jacentes. Cet effet pourrait disparaître lorsqu'il y a atteinte endothéliale.
Le NO exogène administré par inhalation au long cours pourrait rétablir cet effet antitrophique, contribuant ainsi à diminuer les résistances vasculaires et l'hypertension pulmonaire.

*** Action anti-agrégante plaquettaire locale** (44)

L'augmentation du GMPc intraplaquettaire induite par le NO est responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Par cette action, le NO inhalé pourrait s'opposer à la formation de microthromboses dans les vaisseaux pulmonaires. Un allongement du temps de saignement a été décrit.

## Propriétés thérapeutiques et études cliniques

Des études multicentriques randomisées sont en cours aux USA et en Europe, notamment en France afin de :

- apprécier le bénéfice de l'administration du NO sur la morbidité et la mortalité des maladies pulmonaires,
- démontrer l'efficacité clinique et la sélectivité pulmonaire du gaz NO inhalé sur de courtes périodes, et/ou sur des périodes plus longues,
- définir un suivi le plus précis possible des concentrations en oxydes supérieurs toxiques dans diverses situations pathologiques pulmonaires.

Elles portent sur le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né, l'hypertension artérielle pulmonaire en péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardiothoracique, et sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.
Les résultats obtenus avec l'inhalation de NO sont encourageants. Cependant, il reste à évaluer la potentielle toxicité à long terme et les raisons des non-réponses.

## 1. Introduction

Du fait de sa diffusion dans les territoires alvéolaires ventilés, le monoxyde d'azote inhalé réduit les zones de bas rapport ventilation/perfusion par redistribution du débit sanguin pulmonaire des zones non ventilées vers les zones ventilées, respectant ainsi la vasoconstriction pulmonaire hypoxique des territoires non ventilés et diminuant par conséquent l'effet shunt et améliorant ainsi l'oxygénation artérielle. L'effet du NO inhalé est dépendant du recrutement alvéolaire.

De nombreuses études cliniques préliminaires ont été menées, principalement dans les pays anglo-saxons et en France. Elles sont pour la plupart non contrôlées, non randomisées et portent toujours sur un nombre réduit de patients.

Des études multicentriques randomisées sont en cours aux USA et en Europe, notamment en France. Elles concernent soit l'hypertension pulmonaire artérielle (HTPA), soit le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA).
Elles ont pour but de :

- apprécier le bénéfice de l'administration du NO sur la morbidité et la mortalité des maladies pulmonaires,
- démontrer l'efficacité clinique et la sélectivité pulmonaire du gaz NO inhalé sur de courtes périodes, et/ou sur des périodes plus longues,
- définir un suivi le plus précis possible des concentrations en oxydes supérieurs toxiques dans diverses situations pathologiques pulmonaires (SDRA, HTAPPN...) (18, 37).

Les indices de gravité de la maladie pulmonaire ne sont pas prédictifs de l'efficacité du gaz NO.

## 2. Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

### *2.1. Rappels physiopathologiques et thérapeutiques*

L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) complique souvent une insuffisance respiratoire aiguë sévère (58, 85, 86, 103, 104, 107).

Elle est associée à de nombreuses maladies cardiopulmonaires d'origines diverses : inhalation de méconium, sepsis à Streptocoques du groupe B, hernie congénitale diaphragmatique, ou d'autres causes indéterminées (idiopathiques).

Ces maladies s'accompagnent d'une non diminution des résistances vasculaires pulmonaires. Elles entraînent un shunt extrapulmonaire droit-gauche de sang désoxygéné à travers le canal artériel et le *foramen ovale*. Ceci entraîne une hypoxémie critique.

Les thérapeutiques habituelles visant à réduire cette hypertension pulmonaire comprennent l'hyperventilation mécanique, l'alcalose, l'hyperoxie, les médicaments cardiotoniques (noradrénaline, dobutamine...) et les vasodilatateurs (prostacyclines...) (74).

L'hyperoxie peut provoquer des lésions pulmonaires et l'hyperventilation un barotraumatisme aggravant l'HTAPP, mettant en jeu le pronostic vital des nouveau-nés (51).
Le seul moyen de briser ce cercle vicieux est de placer l'enfant en circulation extracorporelle (CEC).

### *2.2. Études cliniques*

Tableau I

*** Études anglosaxones**

Le gaz NO permet d'obtenir une vasodilatation pulmonaire spécifique, d'augmenter la perfusion pulmonaire, et de diminuer la post-charge ventriculaire droite.

Les doses utilisées vont de 6 à 30 ppm. Au delà de 40 ppm, la formation de $NO_2$ et de methémoglobine doit impérativement être monitorée (2, 25, 37, 52, 53, 88).

*** Études du Groupe français pédiatrique d'étude du NO inhalé** (67)

Les études entreprises par le Groupe français pédiatrique d'étude du NO inhalé concernent les syndromes d'hypoxémie sévère du nouveau-né d'origine diverse (index d'oxygénation = 15-40) :

- Maladie des Membranes Hyalines (MMH), alvéolite infectieuse, poumon de choc septique, non améliorés après administration de surfactant exogène,
- persistance de la circulation foetale (PCF),
- sepsis,
- inhalation de liquide méconial (ILM),
- souffrance foetale aiguë,
- aspirations trachéales méconiales.

Les posologies initiales de NO sont de 10 ppm ; elles sont diminuées à 5 ppm au bout de 4 heures.

Une détermination de la methémoglobinémie est effectuée à la 2ème heure de traitement puis toutes les 12 heures.
La posologie est réduite, si la methémoglobinémie est supérieure à 3 %. Le traitement est arrêté si elle est supérieure à 5 %.

Tableau I : Études cliniques du NO dans le traitement de l'HTAPPN

| Réf | Protocole | Nombre de patients (Âge) | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | Étude ouverte<br><br>Posologie du NO : 10 - 20 ppm par cycle de 15 min pdt 4 h avec un maximum de 24 h<br><br>Monitorage par chimiluminescence<br><br>Durée de l'étude : NR | 9 (39 sem) | - Hypoxémie réfractaire avec critères AREC/ECMO<br>- Circulations extra-corporelles<br>- $PaO_2$ sous-ductale ≤ 40 mm Hg (5,33 KPa) | - $PaO_2$<br>- Index d'oxygénation | - Augmentation de la $PaO_2$ dès 6 ppm<br>- Diminution de l'index d'oxygénation (< 20 %)<br>- Pas d'AREC/ECMO pour 6 patients sur 9 |
| 87 | Étude ouverte<br><br>Posologie du NO :<br>- 80 ppm pdt 10 min<br>- puis 20 ppm en discontinu pdt 30 min/ j (23 j dans 1 cas)<br><br>Monitorage par chimiluminescence pour le NO et le $NO_2$<br><br>Durée de l'étude : NR | 6 (Nouveau-né) | - Hypoxémie réfractaire malgré un traitement ventilatoire conventionnelle<br>- $PaO_2$ sous-ductale ≤ 40 mm Hg (5,33 KPa) | - $SpO_2$ sus-ductale<br>- $SpO_2$ sous-ductale<br>- $PaO_2$ sous-ductale<br>- Methémoglobinémie | - Augmentation de la $SpO_2$ sus-ductale ($p < 0,05$)<br>- Augmentation de la $SpO_2$ sous-ductale ($p < 0,05$)<br>- Augmentation de la $PaO_2$ sous-ductale ($p < 0,05$)<br>- Methémoglobinémie ≤ 2,3 % |
| 37 | Étude pilote française<br><br>Posologie du NO : 32 ± 2,5 ppm<br><br>Durée de l'étude : NR | 26 (38 ± 4 sem) | Hypoxémie réfractaire avec critères AREC/ECMO | - $PaO_2$<br>- Index d'oxygénation | - Augmentation de la $PaO_2$<br>- Diminution de l'index d'oxygénation |

Une étude française (62) est en cours de réalisation : essai multicentrique, randomisé, non-aveugle, comparatif à un traitement ventilatoire conventionnel (VEM/PEP ou VHF) ; NO : 10 ppm puis 5 ppm ; nouveau-nés de moins de 7 j ; durée de suivi 24 mois ; critères d'inclusion : diagnostic pulmonaire, MMH, PCF, ILM, index d'oxygénation ; critère d'évaluation : OI, $FiO_2$, PAM, $PaO_2$.

Abréviations : cf glossaire page 32

** *Étude pilote* (67)

Une étude pilote multicentrique française de phase II, regroupant 15 services de réanimation pédiatrique et néonatale, a été réalisée pour évaluer l'efficacité du gaz NO chez des nouveau-nés avec HTAPP résistante, candidats à une oxygénation extracorporelle :

- soit veino-artérielle : Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

*L'ECMO consiste en une adaptation avec des canulations extrathoraciques, des circulations extracorporelles utilisées en chirurgie cardiaque ; le sang est drainé au niveau de l'oreillette droite par canulation de la veine jugulaire interne et réinjecté dans la circulation systémique par une canule carotidienne droite dans l'aorte ; il est fait appel à une pompe occlusive, à un oxygénateur à membrane et à un réchauffeur, interposés sur le circuit veino-artériel (12) ;*

- soit veino-veineuse : Assistance Respiratoire Extra Corporelle (AREC)

*Le principe de l'AREC est de dissocier l'épuration du CO2 ; la ventilation spontanée est arrêtée par une curarisation associée à des morphiniques ; le transfert d'oxygène est assuré par la technique d'oxygénation apnéique ; les alvéoles sont maintenues ouvertes par une valve de PEP ; il est créé des conditions de quasi apnée et l'épuration du CO2 est assurée par un poumon connecté sur un circuit extra corporel veino-veineux ; le sang est drainé par une canule introduite dans l'oreillette droite, puis poussé à travers une pompe non occlusive dans un poumon artificiel à membrane où il est oxygéné et décarboxylé, il est ensuite réinjecté par la même canule veineuse (12).*

Ces techniques de CEC obligent à une héparinothérapie exposant à des hémorragies, notamment crâniennes, et nécessitent des transfusions de sang, de plasma frais congelé et de plaquettes en quantités importantes.
Elles sont de plus coûteuses, invasives et associées à des séquelles neurologiques.

** *Étude randomisée (en cours)*

Une étude multicentrique (28 centres français + 9 belges), randomisée (NO contre traitement conventionnel), non aveugle, a été entreprise en Février 1995.
À ce jour, 100 patients ont été inclus.
Le traitement médical conventionnel fait appel à la Ventilation Mécanique (VM) en utilisant soit un Ventilateur néonatal à débit continu (VEM-PEP), soit par un Ventilateur Haute Fréquence (VHF).

** *Résultats*

La réponse au NO dépend du diagnostic associé au syndrome d'HTAPPN. Elle est :

- excellente en cas de pathologie alvéolaire pure (MMH),

- excellente en cas de pathologie vasculaire pure (HTAPPN iodiopathique),

- moins bonne en cas de sepsis (choc septique associé), ou d'inhalation méconiale,

- faible en cas de hernie diaphragmatique congénitale.

La survie globale obtenue avec le NO (environ 80 %) est aussi bonne que celle obtenue après CEC (dans les pathologies «répondant» au NO). D'ailleurs, l'association du NO à différentes thérapies (généralisation de la corticothérapie anté-natale, généralisation de l'emploi du surfactant exogène, ventilation mécanique à haute fréquence respiratoire) a permis de réduire d'environ 80 % le nombre de CEC réalisées dans cette indication en France.

Les résultats obtenus avec l'inhalation de NO sont donc encourageants. Cependant, il reste à évaluer la potentielle toxicité à long terme, les raisons des non-réponses, le rôle de la ventilation haute fréquence... et l'intérêt comparé du NO.

## 3. HTAP en péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardiothoracique (3, 4, 33, 35, 49, 83, 84, 94)

Tableau II
L'intérêt du gaz NO a été évalué chez des greffés cardiaques (adultes et enfants), en post-opératoire, présentant une insuffisance ventriculaire droite.
Son inhalation permet d'obtenir un effet vasodilatateur puissant, localement, sans effet systémique ni tachyphylaxie. Il en résulte une amélioration des échanges gazeux, de l'index cardiaque et de la fonction ventriculaire droite.

Le traitement de l'HTAP par le NO améliore de façon significative le rapport $PaO_2/FIO_2$ (fraction inspirée d'oxygène) chez les patients répondeurs.

Les doses utilisées sont en moyenne actuellement de 20 ppm avec un maximum de 30 ppm pendant une demi-heure.

Le gaz NO est aussi utilisé lors des tests de réversibilité des HTAP, au même titre que la prostacycline.

## 4. Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (5, 6, 24, 30, 38, 39, 54, 78, 79)

### *4.1. Rappels physiopathologiques et thérapeutiques*

Le Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) a été décrit en 1967 par Ashbaugh, comme un œdème pulmonaire lésionnel.

Tableau II : Études cliniques du NO en péri-opératoire dans la cadre de la chirurgie cardiothoracique

| Réf | Protocole | Nombre de patients (Âge) | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| 83 | Étude ouverte *versus* surfactant exogène (chaque patient est son propre contrôle) 3 phases : avant, pendant et après administration de NO<br><br>Posologie du NO : 20 ppm pdt 6 min<br><br>Durée de l'étude : NR | 25 (60 ± 4 ans) | - Remplacement mitral ou pontage | - PAP<br>- PAM<br>- RVP<br>- $PaO_2$<br>- Methémoglobinémie | Avant et après NO<br>- Diminution de la PAP ($p < 0,05$)<br>- Augmentation de la PAM ($p < 0,05$)<br>- Diminution de la PVR ($p < 0,05$)<br>- Augmentation de la $PaO_2$ ($p < 0,05$)<br>- Methémoglobinémie : 0,5 ± 0,1 |
| 49 | Étude ouverte *versus* nitroprussiate et prostacycline (après randomisation chez 4 patients) (chaque patient est son propre contrôle)<br><br>Posologie du NO : 20, 40, 80 ppm pdt 6 min<br><br>Durée de l'étude : NR | 6 (NR) | - Candidat à la greffe cardiaque<br>- RVP > 2,5 WU | - PAM<br>- RVP | - Diminution de la PAM sous nitroprussiate et prostacycline<br>- Diminution de la RVP plus importante sous NO que sous prostacycline dès 20 ppm ($p < 0,05$) |
| 3 | Étude ouverte *versus* : traitement ventilatoire (VHF) et $PGE_1$ pour 3 nouveau-nés porteurs d'hernie diaphragmatique avec HTAP et surfactant exogène pour un nouveau-né<br><br>Posologie du NO : 40 à 80 ppm, puis soit diminution jusqu'à 3 ppm, soit arrêt<br><br>Monitorage par chimiluminescence<br><br>Durée de l'étude : NR | 4 (37 ± 2 sem) | Hypoxie réfractaire persistante malgré un traitement ventilatoire et l'administration de $PGE_1$ (0,05 µg/kg/min en dose d'entretien) | - Oxymétrie de pouls sus et sous-ductale<br>- $SpO_2$<br>- $PaCO_2$<br>- $FiO_2$<br>- $PaO_2/FiO_2$ | - Augmentation de la $SpO_2$ sus-ductale ($p < 0,01$)<br>- Augmentation de la $SpO_2$ sous-ductale ($p < 0,01$)<br>- Diminution de la $PaCO_2$ ($p < 0,01$)<br>- Augmentation de la $FiO_2$ ($p < 0,01$)<br>- Augmentation du rapport $PaO_2/FiO_2$ ($p < 0,01$)<br><br>$NO_2$ : 0,3 ppm |

Abréviations : cf glossaire page 32

Une défaillance multiviscérale est souvent observée.
La mortalité liée à cette pathologie est d'environ 50 %, quel que soit le traitement. Elle est le plus souvent due, non pas à l'insuffisance respiratoire, mais à d'autres défaillances viscérales. Si l'apport du NO est admis pour améliorer l'oxygénation, son impact sur la morbidité et la mortalité respiratoires du SDRA reste à établir.

*** Physiopathologie**

Le SDRA peut d'une part résulter d'agressions pulmonaires directes comme :
- l'inhalation du contenu gastrique, de gaz toxiques,
- un épisode de noyade,
- une pneumopathie infectieuse,
- une oxygénation prolongée.

Il peut d'autre part résulter d'une atteinte pulmonaire indirecte secondaire liée à une pathologie souvent multiviscérale, comme :
- un choc septique,
- un choc hémorragique prolongé,
- une embolie graisseuse ou amniotique,
- une pancréatite,
- une péritonite,
- un polytraumatisme,
- mais aussi des polytranfusions, une CEC...

L'atteinte respiratoire est caractérisée par des altérations alvéolaires diffuses se traduisant par :
- le développement d'un œdème pulmonaire non cardiogénique,

- une hypoxie souvent associé à une HTAP potentiellement source de dysfonctionnement ventriculaire droit par accumulation d'eau extra-vasculaire intrapulmonaire.

Dans les formes graves de SDRA, plus de 50 % du parenchyme pulmonaire peut devenir inaccessible à la ventilation avec création d'un shunt intrapulmonaire, c'est à dire d'une zone où la ventilation pulmonaire est nulle.
Par ailleurs, il faut tenir compte de l'existence d'un espace mort (physiologique ou non physiologique), dans lequel il existe des zones de parenchymes ventilées mais non perfusées.
Le NO améliore le rapport ventilation/perfusion.

*** Diagnostic**

Le diagnostic du SDRA repose sur l'existence (71) :

- d'une hypoxémie persistante, $PaO_2/FiO_2 < 100$ mm Hg, malgré l'apport d'oxygène à fortes concentrations,

- d'un niveau de pression de fin d'expiration élevé,

- d'une réduction de la compliance pulmonaire et de condensations alvéolaires bilatérales (infiltrats diffus) à la radiographie pulmonaire,

- d'un profil hémodynamique (Swann Ganz) à type d'hypovolémie, et de l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche,

- d'un Lung injury score > 25.

***4.2. Traitement***

Aucun traitement n'est spécifique de la vascularisation pulmonaire y compris le gaz NO.

Le NO est un traitement d'un des symptômes majeurs du SDRA, l'hypoxémie.

*** Traitement conventionnel**

Le traitement conventionnel fait d'abord appel à la Ventilation Mécanique (VM) qui peut conduire à des $FiO_2$ et des niveaux de Pression Expiratoire Positive (PEP) trop élevés.

De nombreux traitements pharmacologiques ont été proposés :

- les médicaments vasodilatateurs (prostaglandines) ou vasoconstricteurs (almitrine) selon les cas ne sont utilisés que sur des indications hémodynamiques rigoureuses (cf infra),

- le surfactant exogène est peu efficace,

- les corticoïdes utilisés pour diminuer une fibrose pulmonaire associée au SDRA ; ils sont déconseillés tant qu'une éventuelle origine infectieuse n'est pas éliminée ; leur efficacité n'a pas été prouvée bien que parfois retrouvée,

- le gaz NO améliore la $PaO_2$.

*** Traitement par le gaz NO**

**** Généralités**

L'administration à de très faibles concentrations (quelques ppm) de gaz NO améliore les conditions de charge du ventricule droit, en dépit de l'HTAP.

Le gaz NO améliorerait les échanges gazeux dès 100 ppb, et diminuerait les pressions pulmonaires vers 2-3 ppm, avec un plateau des effets vers 20 ppm.

L'effet du gaz NO se traduirait par une redistribution du débit sanguin intrapulmonaire des zones non ou mal ventilées vers les zones ventilées.

Les doses moyennes utilisées sont de 2 à 5 ppm, sur plusieurs jours, en général moins de 5 jours.
Elles sont légèrement augmentées (5 à 10 ppm) en cas de choc septique associé.

**** Traitements associés**

Diverses associations avec le gaz NO sont actuellement utilisées.

*- Almitrine injectable*

L'almitrine, à faible dose (10 µg/kg), améliore les paramètres gazométriques par stimulation des chémorécepteurs périphériques aortiques et carotidiens, sans modifier la ventilation externe.
Son association au gaz NO permet d'obtenir, chez les patients «répondeurs», une amélioration de l'oxygénation et de réduire le shunt intrapulmonaire.
En effet, si l'almitrine renforce la vasoconstriction pulmonaire hypoxique dans la zone non ventilée du poumon, alors que le NO vasodilate les vaisseaux pulmonaires de la zone ventilée, leur association devrait potentialiser la redistribution du débit sanguin pulmonaire des zones non ventilées vers les zones ventilées.

Les faibles doses d'almitrine (4 à16 µg/kg/min) réduisent le risque d'hypertension artérielle pulmonaire que fait courir ce médicament, ainsi que celui de survenue de neuropathie périphérique (a). Cette association serait réservée aux cas d'hypoxémie les plus sévères.

*- Hypercapnie permissive*

Dans les formes graves de SDRA, plus de 50 % du parenchyme pulmonaire peut être condensé et inaccessible au mélange gazeux. Dans les zones restant ventilées, il se forme des espaces morts alvéolaires avec constitution d'un gradient alvéolo-artériel en $CO_2$.

Pour maintenir la normocapnie, des volumes courants supérieurs à 10 ml/kg deviennent alors nécessaires et risquent de provoquer un barotraumatisme pulmonaire à l'origine d'une aggravation de l'insuffisance respiratoire aiguë.

La réduction du volume courant (au niveau de la respiration artificielle), avec pour corollaire obligatoire la survenue d'une hypercapnie dite «permissive» et d'une acidose respiratoire sont toutes deux responsables d'une hypertension pulmonaire, qui peut entraîner une insuffisance ventriculaire droite (87).

L'adjonction de gaz NO lors de l'hypercapnie permissive permet de diminuer en partie l'hypertension artérielle pulmonaire induite et d'améliorer l'oxygénation artérielle (75).

*(a) Des cas de neuropathies périphériques imputables à l'almitrine ont été décrits chez l'insuffisant respiratoire chronique après administration au long cours. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.*

**** Étude cliniques**

Tableau III

*- Une étude multicentrique* (21 centres), en double aveugle, randomisée chez l'adulte, prévue sur 2 ans, a débuté en novembre 1994 (67).
À ce jour,126 (sur 200 prévus) patients ont été inclus .

Le NO est administré par l'intermédiaire d'un cathéter, placé lui-même dans la sonde intratrachéale afin de :

- éviter tout traumatisme,

- réduire le temps de contact avec l'oxygène et ainsi diminuer la formation d'oxydes supérieurs.
Aucun monitorage n'est réalisé.

- *Une autre étude multicentrique* (19 centres) a débuté en octobre 1995, dans le SDRA (32).

## 5. Conclusion

En pratique clinique, le rôle positif du NO inhalé dans le SDRA est admis.

Chez le nouveau-né, la combinaison corticothérapie - surfactant - ventilation haute fréquence (avec prise en charge du barotraumatisme) et NO a transformé le pronostic des enfants atteints de HTAP et a permis de diminuer de 80 % les indications de l'ECMO.

Dans le SDRA, l'importance de la pathologie sous-jacente et des anomalies associées risque de rendre difficile l'évaluation du NO.

Au mieux, grâce à l'inhalation de NO et à une meilleure stratégie respiratoire, le taux d'hypoxémie réfractaire devrait-il diminuer.

Des études multicentriques sont en cours. Elles ont pour objectif de déterminer si le gaz NO inhalé modifie la morbidité et/ou la mortalité de l'insuffisance respiratoire aiguë.

L'administration de longue durée du gaz NO semble mettre au repos certains systèmes enzymatiques ce qui fait courir le risque de survenue d'un effet rebond.

Un sevrage progressif avec administration de L-arginine et de sydnonymines est réalisé.

**Remarque**. Grâce à un éventuel effet bactériostatique «intrinsèque » et à son effet vasodilatateur diminuant l'œdème pulmonaire, le NO permet une meilleure diffusion des antibiotiques.

Tableau III : Études cliniques du NO dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)

| Réf | Protocole | Nombre de patients (Âge) | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| 88 | Étude ouverte *versus* traitement ventilatoire avec PEP ± NO *versus* prostacycline<br><br>Posologie :<br>- NO :<br>. 18 ou 36 ppm pdt 40 min<br>. ou 5 à 20 ppm en continu (7/10)<br>. pdt 3 à 53 j<br>- Prostacycline 4 ng/kg/min<br>(chaque patient est son propre contrôle)<br><br>Durée de l'étude : 8 mois | 10 (17 à 46 ans) | Score de Murray ≥ 3,2 à 4 (6 patients sous ECMO) | - PAP<br>- $PaO_2/FiO_2$<br>- Qs/Qt<br>- RVP | - NO 18 ppm/traitement ventilatoire :<br>. Diminution de la PAP ($p < 0,008$)<br>. Augmentation du rapport $PaO_2/FiO_2$ ($p < 0,008$)<br>. Diminution du rapport Qs/Qt ($p < 0,008$)<br>. Diminution des RVP ($p < 0,01$)<br>- NO 18 ppm/prostacycline<br>. Augmentation du rapport $PaO_2/FiO_2$ ($p < 0,01$)<br>. Diminution du rapport Qs/Qt ($p < 0,01$)<br>. Diminution des RVP ($p < 0,05$)<br>2 décès |
| 82 | Étude prospective, ouverte, *versus* traitement ventilatoire ; 4 phases : normocapnie sansNO, normocapnie avec NO, hypercapnie permissive sans NO, hypercapnie permissive avec NO, (chaque patient est son propre contrôle)<br><br>Posologie du NO : 2 ppm<br><br>Monitorage par chimiluminescence<br><br>Durée de l'étude : 8 mois | 11 (59 ± 22 ans) 9 hommes 2 femmes | - Score de Murray > 2,5<br>- Les patients sont considérés comme répondeurs si la diminution de la PAPM obtenue est ≤ 2 mm Hg et l'augmentation de la $PaO_2 \geq 40$ mm Hg | - PAPM<br>- RVP<br>- $PaO_2$<br>- $FiO_2$<br>- Qs/Qt ou shunt intrapulmonaire | - Diminution de la PAPM ($p < 0,01$)<br>- Diminution des RVP ($p < 0,01$)<br>- Augmentation de $PaO_2$ ($p < 0,01$)<br>- Augmentation de $FiO_2$ ($p < 0,01$)<br>- Diminution du rapport Qs/Qt ($p < 0,001$) (en normocapnie uniquement)<br>- Diminution des territoires alvéolaires de bas rapport ventilation/perfusion ($p < 0,05$)<br><br>$NO_2$ : 0,005 ± 0,003 ppm |

Abréviations : cf glossaire page 32

Tableau III : Études cliniques du NO dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) (suite)

| Réf | Protocole | Nombre de patients (Âge) | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| Une étude (Groupe GENOA) est en cours de réalisation : multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative à un traitement ventilatoire conventionnel ; NO/N2 : 10 ppm ; 200 patients ; durée de suivi 24 mois ; critères d'inclusion : 2 ≤ score de Murray ≤ 2,5 ou score de Murray ≥ 2,5 ; critères d'évaluation : index d'oxygénation, mortalité, durée de séjour en réanimation. | | | | | |
| Une autre étude (étude Sirano) est en cours de réalisation : multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative à un traitement ventilatoire conventionnel ; NO/N2 : 5 à 10 ppm ; 120 patients ; durée de suivi 12 mois ; critères d'inclusion : patients considérés comme répondeurs en cas d'amélioration de 20 % du rapport $PaO_2/FiO_2$ dans les 8 h, $PaO_2 \leq 60$ mm Hg, $6 \leq PEEP \leq 10$ $cmH_2O$, $130 \leq PaO_2/FiO_2 \leq 200$ ; critères d'évaluation : score de Murray à 24 h puis chaque jour, durée de ventilation, étude de la mortalité, durée de séjour en réanimation, suivi à un mois. | | | | | |

Abréviations : cf glossaire page 32

## Effets indésirables

Le gaz/NO est administré à des patients particulièrement «graves» et son éventuelle toxicité ne doit pas être une limite à son utilisation.

L'effet indésirable du NO pouvant limiter son utilisation est la formation de methémoglobinémie.

Le $NO_2$ est plus toxique que le NO (toxicité bronchique).

Le gaz NO est administré à des patients particulièrement «graves» et son éventuelle toxicité ne doit pas être une limite à son utilisation.

### 1. Toxicité du NO (22)

- Methémoglobinémie dose-dépendante majorée en cas de déficit en G6PD, en methémoglobine réductase, et chez les prématurés.

- Possibilité d'augmentation du temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire.

- Risque de lésions locales lors de l'administration de monoxyde d'azote au contact direct de la muqueuse respiratoire.

- Les effets bronchodilatateurs retrouvés chez l'animal (16) ne sont pas démontrés chez l'homme.
A long terme, en clinique, les effets toxiques restent à évaluer.

**Remarque.** Le gaz NO est connu dans le littérature comme étant un polluant atmosphérique. La fumée d'une cigarette contient 100 à 250 ppm de NO.

### 2. Toxicité du $NO_2$

Le $NO_2$ en présence d'eau forme du NO et du $HNO_3$. Le potentiel toxique du $NO_2$ est cinq fois supérieur à celui du NO.

*** Toxicité bronchique**

*In vitro*, le $NO_2$ entraîne une constriction des bronches humaines.
Le $N0_2$ commence à induire des altérations cellulaires dans les poumons à des doses de quelques ppm. Lors d'expositions prolongées (plusieurs jours) de l'ordre de 10 ppm, le $NO_2$ peut attaquer le surfactant.
Chez le volontaire sain, l'exposition à des concentrations de $NO_2$ de 0,1 ppm pendant 3 heures est responsable d'une hyperréactivité bronchique.
Chez les sujets asthmatiques, des concentrations de $NO_2$ aussi faibles que 0,3 ppm potentialisent le bronchospasme induit par l'exercice musculaire.

*** Infections virales**

Le $NO_2$ entraîne une susceptibilité aux infections virales par diminution de l'activité phagocytaire macrophagique.

### 3. Concentrations toxiques de NO et $NO_2$

Chez le volontaire sain, l'inhalation de NO à la concentration de 30 ppm est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de nitrates et de methémoglobine. La détoxification de la methémoglobine formée en présence de fortes concentrations de NO nécessite plusieurs heures.

La toxicité du NO inhalé est liée à la toxicité propre du NO et à celle du $NO_2$, formé en présence de NO et d'oxygène, notamment au niveau du circuit d'inhalation.

En France :

- la Valeur Moyenne d'Exposition (VME ) pour le gaz NO est de 25 ppm (30 mg/$m^3$), 8h par jour, 5 jours d'affilée,

- la valeur limite d'exposition pour le $NO_2$ est de 3 ppm (6 mg/$m^3$) pendant 15 minutes (Fiche 133 INRS sur les NOx-Institut National de Recherche Scientifique ).

Aux États -Unis, l'agence américaine de la protection de l'environnement recommande pour :

- le NO, un taux moyen de 25 ppm, à raison de 8 h par jour, 5 jours sur 7, avec des pics de 100 ppm admis,

- le $NO_2$, un taux moyen de 3 ppm pendant une durée maximale de 15 min .

## Utilisations cliniques

Indications thérapeutiques (ATU) :

- adulte et enfant : hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex : SDRA),

- nouveau-né : hypoxémie réfractaire associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante,

- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique,

- test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

En l'état actuel des connaissances, le monoxyde d'azote peut être administré :

- chez l'adulte et l'enfant en traitement de l'**hypoxémie sévère** ($PaO_2/FiO_2$ < 150) ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës tel le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

- chez le nouveau né en traitement de l'**hypoxémie réfractaire** (index d'oxygénation > 40) associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante.
- Remarque 1 : l'index d'oxygénation est défini par la pression aérienne moyenne x $FiO_2$/ $PaO_2$ sous ductale
- Remarque 2 : il conviendra d'éliminer un canal artériel "malin" gauche-droit qui peut être responsable d'hypertension artérielle pulmonaire et que l'inhalation de monoxyde d'azote peut aggraver.

- en traitement des poussées d'**hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire** dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique (cardiopathies, transplantation cardiaque et pulmonaire).

- comme **test de réversibilité** au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Les données ne sont pas suffisantes pour recommander l'administration du monoxyde d'azote par voie inhalée dans d'autres indications hors du cadre d'un essai thérapeutique.

## Modalités d'administration et de contrôle

### 1. Chez les patients ventilés

Le NO est administré au patient en mélange avec l'air ou l'oxygène de façon à réaliser des concentrations de NO situées entre 5 et 40 ppm.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de système homologué de délivrance du monoxyde d'azote.

Deux types de ventilateurs sont utilisés :

- chez le nouveau-né, un ventilateur à débit continu (conventionnel ou à haute fréquence oscillatoire) qui assure une concentration en NO proportionnelle à la fois au débit de NO et au débit en air ou en oxygène du ventilateur,

- chez l'adulte et l'enfant, un ventilateur volumétrique à débit discontinu, assurant par intermittence la délivrance d'un bolus de NO.

Afin de diminuer le temps de contact entre le NO et l'oxygène et de réduire la formation de dérivés d'oxydation NOx, il est préconisé d'administrer le NO au niveau de la branche inspiratoire ou sur la pièce en Y du ventilateur.
Le NO est administré en aval de l'humidificateur.

Le débit de NO à la sortie de la bouteille doit être ajusté à l'aide d'un manodétendeur limité à 1,5 l afin d'éviter l'administration des posologies excessives involontaires.
Le manodétendeur est muni d'un débitmètre précis et millimétré, permettant l'administration de doses inférieures à 0,1 ppm.

Le NO est utilisé au lit du patient en administration continue et/ou chronique.
Le plus souvent, il est administré en aval du respirateur.
Selon les études cliniques, la durée d'administration varie de 5 minutes à un maximum de 53 jours.

### *1.1. Techniques les plus consensuelles*

*** Chez l'adulte et le grand enfant**

Le gaz NO est utilisé au lit du patient par l'intermédiaire d'un manodétendeur-débitmètre de type MINIBLOC azote délivrant un débit de 0,2 à 1,5 l/min.
Une purge de ce détendeur-débitmètre s'impose avant toute mise en service d'une bouteille neuve ou après démontage du détendeur, afin d'éviter de mettre en contact l'air contenu dans la chambre de détente avec le NO (risque d'oxydation du détendeur).

Le gaz est injecté dans le circuit insufflatoire du patient, après la sortie de l'humidificateur, au niveau de la pièce en Y (quelques centimètres en amont).
Le débit du gaz NO est ainsi synchronisé au débit du ventilateur et un mélange aussi homogène que possible NO - oxygène, ou air, est inhalé.

Des systèmes permettant l'administration séquentielle du gaz NO pendant la seule phase inspiratoire (détendeurs électroniques avec valve inspiratoire) sont à l'essai et devraient permettre à la fois une meilleure fiabilité (la quantité de NO reçue par le patient serait plus fiable, au ppm près) et une économie de gaz NO (70). Il s'agit de :

- OPTI-NO (CFPO),
- NO-Domo (Draëgger),
- NOMIUS,
- Prototype Servo-300 (Siemens).

De tels systèmes ne suppriment pas la nécessité de réaliser un monitorage.

*** En néonatalogie**

Le ventilateur à débit continu assure des concentrations inspiratoires de NO et d'oxygène ($FiO_2$) directement proportionnelles à la concentration de NO dans la bouteille et au rapport des deux débits.

Un faible débit de gaz NO, de concentration suffisante par rapport au débit continu délivré par le ventilateur, est nécessaire afin de minimiser la diminution de la $FIO_2$ induite chez le nouveau-né.
De même, le ventilateur doit délivrer un débit continu suffisant (≥ 10 l/min), afin de réduire le temps de contact du gaz NO avec l'oxygène et ainsi éviter la formation de $NO_2$ dont la cinétique dépend de la $FIO_2$ et du carré de la concentration en NO.

Les ventilateurs à débit continu privilégient le maintien de la pression ou du débit à une valeur donnée, et modifient peu la concentration finale de gaz NO.

Cependant, il existe encore des ventilateurs à débits intermittents et plus faibles qui exposent à des concentrations de NO et de $NO_2$ beaucoup plus élevées et pas toujours prédictibles (67).

### *1.2. Autres techniques*

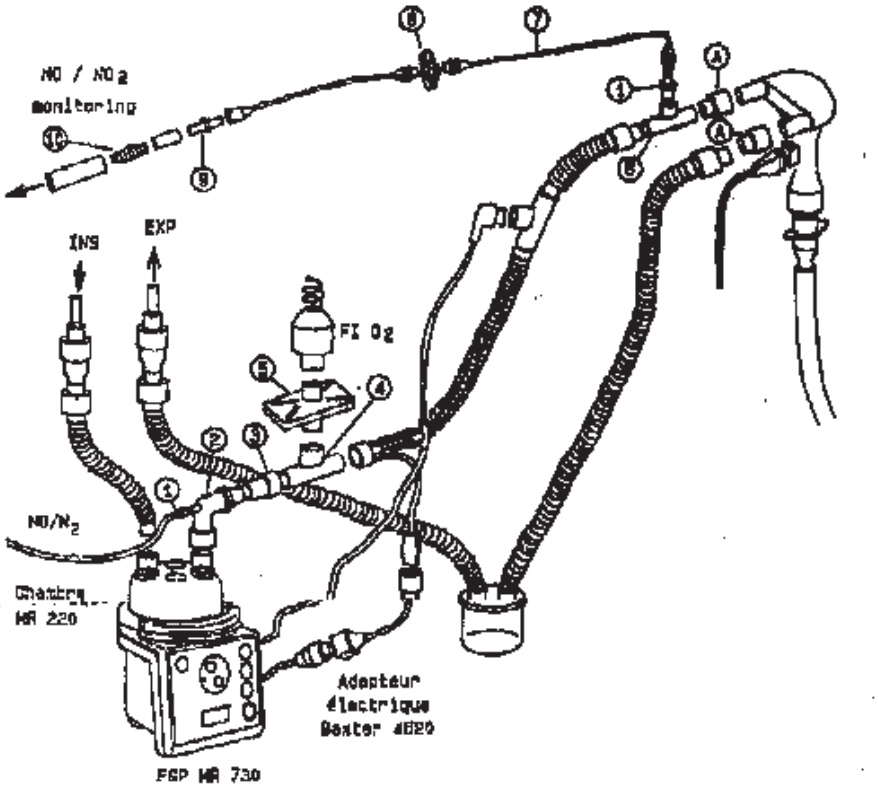
- Pour minimiser la formation de $NO_2$, deux mesures peuvent être envisagées :
. rendre le plus bref possible le contact du gaz NO avec l'oxygène,
. faire passer le gaz sur de la chaux sodée qui absorbe le $NO_2$, immédiatement avant son inhalation (18, 96) ; cette procédure est anglo-saxonne ; elle minimise les concentrations de $NO_2$ inhalées par le volontaire ou patient. Elle est rarement utilisée en France.

- Certains cliniciens ont recours à une administration intratrachéale directe de NO ; ils utilisent pour l'injection du gaz des sondes de charrière adaptée qui peuvent être introduites dans la sonde endotrachéale, en particulier dans le SDRA de l'adulte.
Le monitorage dans ce cas est impossible. En cas de mauvais positionnement du cathéter (dépassement de l'extrémité distale de la sonde endotrachéale), persiste le risque que le mélange ($NO,O_2$) ne soit pas homogène, le gaz NO se trouvant en contact direct avec la muqueuse trachéale. Cette technique est aujourd'hui proscrite du fait du risque de lésions locales au contact de la muqueuse.

**Remarque.** Au cours du transport intra ou interhospitalier des malades sous monoxyde d'azote, l'administration devra s'effectuer selon les modalités les plus voisines possibles de celles de l'hôpital et utiliser les mêmes systèmes d'administration.

## 2. Chez les patients non ventilés

Chez les patients non ventilés dans le cadre du test de réversibilité, un mélange air/oxygène est administré à un débit de l'ordre de 10 l/min dans un circuit inspiratoire comportant un ballon de 5 litres faisant office de chambre de mélange.
L'arrivée du mélange $NO/N_2$ dans le circuit inspiratoire sera réalisé en amont de la chambre de mélange, le patient respirant au travers d'un masque relié au circuit par une pièce en T.
Un analyseur d'oxygène est relié au circuit inspiratoire en aval du ballon. A chaque augmentation de la concentration de NO dans le circuit inspiratoire, la fraction d'oxygène délivrée par le mélangeur sera augmentée de façon à maintenir une fraction d'oxygène constante dans l'air inspiré. Ce mode d'administration permet d'assurer un temps de contact monoxyde d'azote/oxygène de 5 secondes.




Monitorage du circuit «NO inhalé»

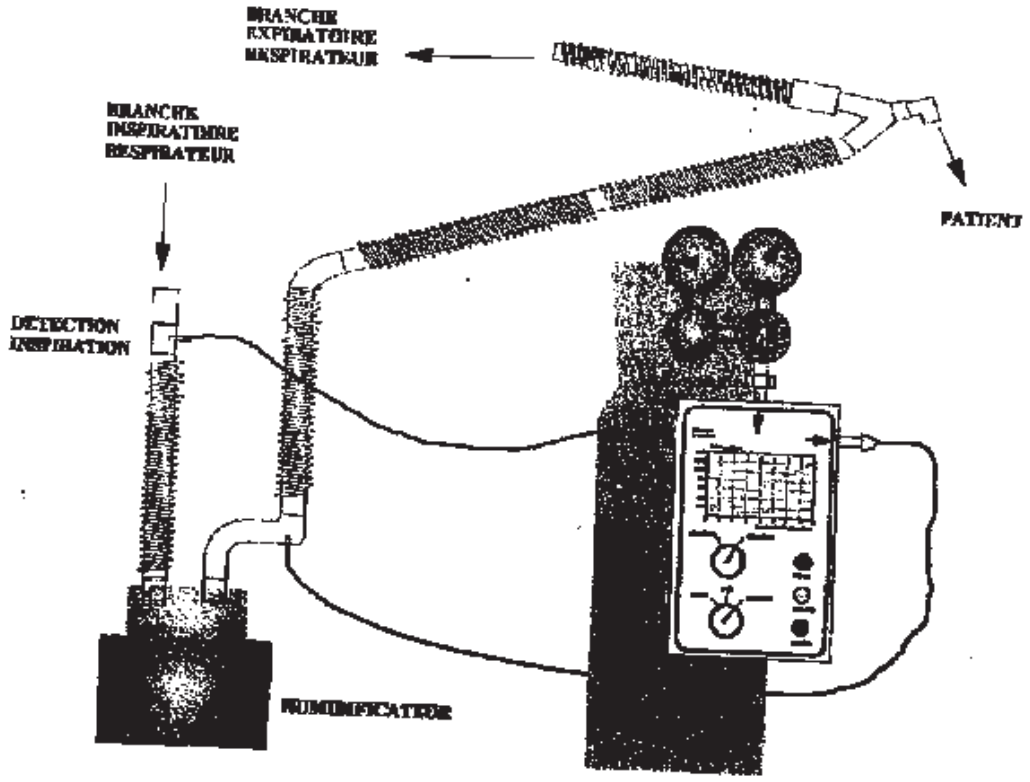



Schéma de principe de l'administration du NO

## 3. Contrôle

### *3.1. Mesure de NO/$NO_2$*

Le contrôle, en temps réel, des concentrations de NO/$NO_2$ apparaît obligatoire pour déterminer la posologie efficace du gaz NO et sa toxicité.
Une mesure des concentrations moyennes inspiratoires de NO et des dérivés formés est recommandée, rapidement après l'instauration du traitement puis après chaque changement de dose, chaque réglage du ventilateur et au minimum toutes les 24 heures.

Le gaz inspiratoire à analyser sera prélevé sur le circuit inspiratoire le plus près possible de la pièce en Y chez les malades ventilés, et en aval du ballon lors de l'administration au masque. Pour être fiable, la mesure doit être réalisée immédiatement après le prélèvement.
La mesure peut être réalisée à l'aide d'un appareil utilisant le principe de la chimiluminescence (méthode de référence, coûteuse, homologuée), soit par électrochimie (méthode industrielle moins coûteuse mais insuffisante pour doser le $NO_2$). Les deux méthodes seraient très bien corrélées (55), mais n'empêchent pas le contrôle visuel de la pression de la bouteille de NO et surtout du débit affiché. Le débit de NO utilisé varie de 0,3 à 0,6 litres pour une bouteille à 450 ppm, et le double pour une concentration à 225 ppm.

La concentration en dérivés de degré d'oxydation supérieure ne doit pas dépasser 2 ppm, concentration au dessus de laquelle il existe un risque conséquent de toxicité sur la muqueuse respiratoire (fort pouvoir mutagène et irritant).

### *3.2. Mesure de $FiO_2$*

En aval de l'injection du gaz NO, la $Fi0_2$ est mesurée par un analyseur spécifique grâce à une pièce en T «anti-reflux» sur laquelle est interposé un filtre hydrophobe ; en effet, la $Fi0_2$ affichée par le respirateur est erronée en présence d'eau et doit être mesurée avant la sonde d'intubation.
Par ailleurs, la présence d'eau entraîne la formation de NOx qui diminue la quantité de NO réellement inhalée. Dès que le rapport des débits de NO et du ventilateur dépasse 1 pour 10 litres/minute (10 %), la diminution réelle de la $FiO_2$ devient supérieure à 10 %, la surveillance de la $FiO_2$ réellement délivrée au patient s'impose alors par un monitorage en aval de la zone d'administration du monoxyde avant la sonde d'intubation.

**Remarques.** D'autres paramètres du ventilateur peuvent être mesurés comme la pression moyenne pulmonaire, la pression de crête....

## Posologie

- La posologie délivrée au patient peut être approchée en adaptant le débit de NO en fonction de la ventilation minute donnée (VM).

Le débit du gaz (Y) à la sortie de la bouteille de NO (concentration en NO = n ppm) qui permet d'obtenir une concentration X de NO est obtenu par l'équation :

$$Y = VM \cdot X/n$$

Le VM est souvent de 10 l/min.

- Tout doit être fait pour éviter de dépasser des concentrations en $NO_2$ de 0,5 voire 1 ppm.

## 1. Posologies en fonction de l'indication

Il n'existe pas de courbe dose-réponse et donc de posologie optimale. La posologie est déterminée par l'état clinique du patient.

La dose efficace la plus faible possible doit être utilisée.

La posologie doit toujours être inférieure à 80 ppm.

- Dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant, une efficacité peut apparaître dès la dose de 0,5 ppm, l'effet optimal est généralement obtenu à des concentrations inspiratoires situées entre 1-3 ppm voire 4-5 ppm.
En cas de choc septique, des doses supérieures à 10 à 30 ppm peuvent être nécessaires.

- En réanimation néonatale, la posologie recommandée se situe entre 2 et 20 ppm avec une dose d'attaque de 10 à 20 ppm (la quantité de NO administrée doit être inscrite sur le carnet de santé de l'enfant).

- Dans le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire, une efficacité est habituellement obtenue avec des concentrations inspiratoires de 5 à 15 ppm.
Exceptionnellement en cas d'hypertension artérielle pulmonaire menaçant le pronostic vital, des concentrations supérieures peuvent être utilisées pendant un temps bref, sans dépasser 80 ppm.

## 2. Durée du traitement

La durée du traitement est fonction de l'amélioration de l'état respiratoire du patient. Elle doit être la plus courte possible afin de limiter les effets toxiques liés à l'administration de monoxyde d'azote.

Si après la mise en route du traitement, l'amélioration de la PaO2 ne dépasse pas 20 % ou si la diminution des résistances vasculaires pulmonaires reste inférieure à 30 %, le patient peut être considéré comme "non répondeur", et compte tenu du rapport bénéfice/risque, le traitement doit être interrompu.

Toutefois si à l'arrêt du traitement, une détérioration significative soit de l'oxygénation, soit de la pression artérielle pulmonaire est observée, il est licite de reprendre le traitement.

Dans le cadre de l'exploration fonctionnelle, une réponse significative est obtenue chez les patients répondeurs en moins de 5 minutes d'inhalation de NO.

En réanimation néonatale, la durée du traitement est habituellement de 1 à 3 jours.

### 3. Arrêt du traitement - sevrage

Il faut toujours arrêter le traitement progressivement pour éviter un effet rebond et une dégradation de l'état gazométrique et hémodynamique du patient.

Une épreuve de sevrage quotidienne doit être effectuée dès qu'elle parait raisonnable (rapport PaO2/FiO2 supérieure à 200 sous monoxyde d'azote pendant au moins 2 heures). Elle peut être dangereuse en cas d'hypoxémie sévère. Une reprise éventuelle de l'administration de monoxyde d'azote peut être envisagée en cas d'aggravation secondaire.

Le schéma de sevrage préconisé peut-être le suivant : diminution de 50 % toutes les 2 heures après monitoring de la $SpO_2$ par oxymétrie de pouls, et chez le nourrisson diminution de ppm en ppm à partir de 5 ppm.

## Suivi du traitement

Le suivi fait appel à la spirométrie, à la gazométrie, à l'hémodynamique droite et à la mesure de la methémoglobinémie.

L'objectif reste d'obtenir les concentrations optimales pour mieux monitorer le suivi et de quantifier les patients «répondeurs » .

### 1. Spirométrie

La surveillance de la spirométrie est indispensable avec les ventilateurs volumétriques, car une différence entre le volume insufflé et le volume expiré permet de détecter une augmentation intempestive du mélange NO-azote.

### 2. Gaz du sang et hémodynamie

(cf glossaire page 32)

Chez le nouveau-né, il est fait appel à des mesures effectuées par des méthodes non-invasives ($SpO_2$, $PcO_2$, $PtO_2$...), à la mesure de la pression artérielle et à l'échographie.
Chez l'adulte et l'enfant, les paramètres mesurés sont fonction de la pose d'une sonde de Swann-Ganz ($SpO_2$, $CO_2$ expiré, débit cardiaque, index cardiaque fréquence cardiaque, cathétérisation artérielle...) ou non ($PvO_2$, $SvO_2$, $CvO_2$...).

***2.1. Paramètres mesurés*** (cf glossaire page 32)

- $FiO_2$,
- $PaCO_2$ : baisse sous NO,
- $PaO_2$ : augmente après inhalation de NO,
- PEEP : certains patients « non répondeurs au NO » peuvent le devenir grâce à l'adjonction d'une PEP, c'est à dire à une ventilation forcée ayant pour but de rendre accessible certains territoires non ventilés.
- $PtcCO_2$ : baisse sous NO,
- $PtcO_2$ : augmente sous NO,
- RVP : baisse sous NO,
- $SaO_2$,
- $SpO_2$ sus ductale et $SpO_2$ sous ductale (%),
- $SvO_2$ : baisse sous NO.

### 3. Rapports calculés

- $PaO_2/FiO_2$ (mm Hg) : le calcul de ce paramètre est essentiel car il est prédictif de l'hypoxie ; il augmente sous NO
- PAPS/PAPM : le rapport pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS mm Hg) /pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM mm Hg) reflète l'évolution hémodynamique au niveau pulmonaire et permet de savoir si le patient est répondeur ou non.
- PAS/PAPM : le rapport pression artérielle systolique (PAS mm Hg) /pression artérielle moyenne (PAM mm Hg) permet de surveiller la stabilité des valeurs obtenues et surtout de vérifier l'absence d'hypotension systémique sous NO (contrairement à ce qui est observé avec la plupart des autres vasodilatateurs).
- Qs/Qt : rapport appréciant le shunt pulmonaire ; il baisse sous NO.

### 4. Score de Murray

Le Score de Murray est utilisé essentiellement en réanimation. Il est composé de 3 critères :

- score radiographique,

- score d'hypoxémie ($PaO_2/FiO_2$),

- score de PEEP.

Chaque score comporte 5 stades de gravité.Le score de Murray est obtenu en faisant la moyenne de ces 3 scores. Plus ce score est élevé plus l'état du patient s'aggrave. (> 3 : état grave, > 4 : état très grave)

### 5. Methémoglobinémie

Si la methémoglobinémie est supérieure à 3 %, il faut exercer une surveillance particulière ; si elle dépasse 5 %, il faut arrêter le traitement par le NO.

## Contre-indications

- Déficit en methémoglobine réductase

- Déficit en G6PD

- Existence d'un canal artériel «malin» gauche / droit du nouveau-né.

- Hémoglobinopathies et hémoglobinoses connues en l'absence de données chez les patients porteurs de cette anomalie et en raison du risque de fixation irréversible du NO sur l'hémoglobine.

- Syndrome hémorragique (en particulier, le syndrome cérébroméningé).

## Précautions d'emploi

*** Liées à la formation de methémoglobinémie** :

- Chez l'adulte et l'enfant : avant le traitement, 4 heures après le début de l'inhalation de NO puis toutes les 24 heures jusqu'au sevrage,

- Chez le nouveau-né : avant le traitement, 4 heures après le début de l'inhalation de NO puis toutes les 12 heures au moins.

*** Liées à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire**

Une surveillance de l'hémostase avec temps de saignement doit être pratiquée au cours de l'administration de NO de plus de 24 h chez des patients présentant des anomalies fonctionnelles ou numériques des plaquettes, un déficit en facteurs de la coagulation, un traitement anticoagulant.

## Mises en garde

En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire, l'administration de NO entraîne une accentuation du shunt gauche-droit. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire qui en résulte peut entraîner une défaillance ventriculaire gauche chez l'insuffisant cardiaque et le nourrisson. La mise en évidence d'un shunt "malin" gauche-droit à l'écho-doppler contre-indique l'administration de NO chez le nourrisson.

L'administration de monoxyde d'azote au cours des transports médicalisés est strictement limitée aux transferts intra ou inter hospitaliers de patients déjà traités par le monoxyde d'azote, afin d'éviter les conséquences d'un sevrage trop brutal.

L'administration est aussi possible chez les patients non traités mais chez qui l'indication est clairement reconnue, et dont l'administration de monoxyde d'azote améliore l'état clinique permettant ainsi un transport dans de meilleures conditions. L'administration à domicile ou au cours des interventions dites "primaires" est exclue.

## Interactions

En présence d'oxygène, le NO s'oxyde très rapidement en dérivés d'oxydation toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. La vitesse d'oxydation est proportionnelle au carré de la concentration initiale de NO, à la concentration en oxygène dans l'air inhalé ($FiO_2$), et à la durée de contact entre le NO et 1'oxygène.

Par conséquent, il conviendra de respecter les modalités d'administration préconisées afin de minimiser les risques d'interaction.

**Associations nécessitant une précaution d'emploi**
Médicaments methémoglobinisants : possibilité d'augmentation du risque de formation de methémoglobine en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet methémoglobinisant.

## Grossesse et allaitement

La toxicité au cours de la gestation n'a pas été étudiée chez l'animal. Le retentissement de l'administration de monoxyde d'azote chez la femme enceinte n'est pas connu.
Le passage dans le lait n'est pas connu.

## Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

## Surdosage

Il a été décrit des cas d'œdème pulmonaire lésionnel après administration de concentrations élevées de NO.

*** Conduite à tenir en cas de surdosage accidentel** :
- traitement symptomatique des troubles respiratoires,
- traitement spécifique de l'éventuelle methémoglobinémie (bleu de méthylène).

*** Conduite à tenir en cas d'inhalation massive à la suite de fuites intempestives** :
- surveillance médicale des victimes pendant au moins 24 heures,
- en cas de troubles respiratoires, traitement symptomatique,
- en cas de methémoglobinémie, traitement spécifique (bleu de méthylène).

# CONCLUSION

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique en inhalation est en cours d'évaluation clinique.
Une ATU de cohorte vient d'être accordée dans des indications restrictives :

- adulte et enfant : hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex SDRA),
- nouveau-né : hypoxémie réfractaire associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante,
- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique,
- test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Assimilé à l'EDRF physiologique, le NO est un puissant vasodilatateur pulmonaire, sélectif, de demi-vie brève.
Il exerce ses effets relaxants dans les zones bien ventilées du poumon et favorise une meilleure redistribution du débit sanguin pulmonaire.

Le gaz NO a été utilisé avec succès dans de nombreuses situations pathologiques aiguës gravissimes au pronostic auparavant souvent fatal comme l'HTAPPN ou le SDRA. Dans ces pathologies, il constitue une alternative à des techniques invasives comme l'AREC/ECMO, ou à des thérapeutiques au retentissement hémodynamique non négligeable, limitant leur utilisation, comme la prostacycline et l'alprostadil. Le recours précoce au gaz NO doit être envisagé chez les patients non répondeurs à ces techniques ou aux thérapeutiques classiques.

Cependant, l'administration continue et/ou chronique de NO par voie inhalée se heurte à des difficultés pratiques de mesure des concentrations en NO et en oxydes supérieurs dont le $NO_2$, à fortes potentialités toxiques (dont l'incidence en clinique est encore à préciser).

Chez les patients atteints d'HTAP sévère (primitive ou secondaire), l'inhalation de NO à des concentrations de l'ordre de 20 à 40 ppm permet d'obtenir en quelques minutes une baisse des résistances vasculaires comparable à celle obtenue lors de la perfusion intraveineuse d'époprosténol (prostacycline).
*A priori*, 30 à 35 % des patients atteints d'HTAP primitive seraient améliorés. Pour les autres situations d'HTAP, le succès thérapeutique dépend de nombreux facteurs. Les concentrations de gaz NO optimales restent à déterminer.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Adnot S, Eddahibnis S, Mauran P et al. Le monoxyde d'azote, de la physiologie vasculaire à la thérapeutique. in «Les maladies du cœur et des vaisseaux. 1994, 41-51.

2 - Ben-Jebria, Martha R, Savineau JP. Effects of in vitro nitrogen dioxide exposure in human bronchial smooth muscle response. Am Rev Resp Dis 1992 ; **146** : 378-82.

3 - Berg A, Laguenie G, Barbotin F et al. Inhalation de monoxyde d'azote, à propos de quatre cas d'HTAP en chirurgie néonatale. RBM 1993 ; **15** : 3.

4 - Berner M, Bethetti M, Riccou B et al. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricula septl defect using low dose inhaled nitricoxide. Intensive Care med 1993 ; **19** : 75-7.

5 - Bigatello LM, Hurford WWE, Kacmarek RM et al. The hemodynamic and respiratory response of ARDS patients to prolonged nitric oxide inhalation. Am Rev Resp Dis 1993 ; **147** : A 718.

6 - Blomqvist H, Wickerts CJ, Andreen M et al. Enhanced pneumonia resolution by inhalation of nitric oxide. Acta Anesth Scand 1993 ; **37** (1) : 10-4.

7 - Borland CDR, Higenbottam TW. A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. Eur Respir J 1989 ; **2** : 56-63.

8 - Bredt DS, Hivang PM, Glatt CH et al. Cloned and expessed nitric oxide synthase ressembles cytochrome p-450 reductase. Nature 1991 ; **351** : 714-8.

9 - Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: A novel neuronal messenger. Neuron 1992 ; **8** (1) : 8-11.

10 - Brisard P, Beltramo P, De Carlan H, et al. Préparation, conditionnement et critères de qualité du monoxyde d'azote utilisé à des fins thérapeutiques. RBM 1993 ; **15** : 3.

11 - Calver A, Collier J, Moncada S, et al. Effect of local intra-arterial LNMMA in patients with hypertension. The nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. J Hypertens 1992 ; **10** (9) : 1025-31.

12 - Chevalier JY. Techniques d'assistance respiratoire extracorporelle. in Anesthésie-Réanimation chirurgicale. Kamran SAMII; Médecine-Sciences Flammarion, 2ème édition.

13 - Cornfield DN, Chatfield BA, Mc Queston JA at al. Effects of birth-related stimuli on L-Arginine dependent pulmonary vasodilation in ovine foetus. Am J Physiol 1992 ; **262** : 1474-81.

14 - Dorros G, Covviey MJ, Simpson et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Report of complications from the National Heart Lung and Blood Institute PTCA registry. Circulation 1983 ; **67** : 723-30.

15 - Doyle MP, Hoekstra JW. Oxidation of nitrogenoxides by bound dioxygen in haemoproteins J Inorg Biochem 1981 ; **14** : 351-8.

16 - Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM et al. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. J Clin Invest 1992 ; **90** : 421-8.

17 - Evans T, Carpenter A, Cohen J. Purification of a distinctive form of endotoxin-induced nitric oxide synthetase from rat liver. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; **89** : 5361-5.

18 - Feletou M, Canet E, Vanhoutte PM. NO, endothélium et régulation vasculaire. Rean urg 1993 ; **2** (6) : 609-24.

19 - Foubert L. Safety guidelines for use of NO. Lancet 1992 ; **339** : 1615-6.

20 - Frejaville JP et al. Toxicologie clinique et analytique. Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1971.

21 - Fritts AW, Harris P, Clauss H et al. The effect of Ach on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic condition. J Clin Invest 1958 ; **37** : 99-108.

22 - Frostell CG. Effects of inhaled nitric oxide in volunteers. Year book of Intensive Care and emergency Medecine. Vincent Jl, Ed Springer-verlag, Berlin, 1992.

23 - Frostell CG, Fratacci MD, Wain JC et al. Inhaled nitric oxide, a selective pulmonary vasodilatateur reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circ Res 1991 ; **70** : 83.

24 - Frostell CG, Fratacci MD, Wain JC et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. Circ Res 1993 ; **72** : 246-54.

25 - Frostell CG, Lonnqvist PA, Sonesson SE et al. Near fatal pulmonary hypertension after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia - successful use of Inhaled nitric oxide. Anesthesia 1993 ; **48** : 679-83.

26 - Furchgott RF. Role of endothelium-modulator of vascular smooth muscles. Circ Res 1983 ; 33 : 512-3.

27 - Furchgott RF. The role of endothelium in responses of vascular smooth muscle to drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1984 ; **24** : 175-97.

28 - Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980 ; **299** : 373-6.

29 - Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilatators and 8 bromo cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989 ; **83** : 1774-7.

30 - Gerlach H, Rossaint R, Pappert D et al. Times courbe dose responseof nitric oxide for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. Eur J Clin invest 1993 ; **23** : 499-502.

31 - Gerrard W. In gas solubilities: widespread applications 1980, Pergamon Press,O xford 1980 ; 347-58.

32 - Girard C, Dalmas JP, Lehot JJ. NO : rôle physiologique et intérét thérapeutique. in Anesthésie-Réanimation Pratique, n° **61** avril 1995.

33 - Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC et al. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. Anesthesiology 1992 ; **77** : 880-3.

34 - Girard C, Lehot JJ. Nitric oxide physiology pathophysiology and implications in intensive care. Intens Crit Care Digest 1993 ; **12** : 2.

35 - Girard C, Neidecker J, Laroux MC et al. Inhaled nitric oxide in pulmonary artey hypertension after total repair of total anomalous pulmonary venous return. J Thor cardiovasc Sur 1993 ; **106** : 369.

36 - Griffith T, Edwards D, Lewis M et al. Evidence that GMPc mediates endothelium dependent relaxation. Eur J Pharmacol 1985 ; **112** : 195-202.

37 - Groupe Français pédiatrique d'étude du NO inhalé. Inhalation du NO au cours du syndrome d'HTAPPN. Résultats de phase IL. Abs: SP08, Congrès SRLF, 1994.

38 - Grover R. Murdoch I, Smithies M et al. Nitric oxide during hand ventilation in a patient with acute respiratory failure. Lancet 1992 ; **340** : 1038-9.

39 - Grover R, Smithies M, Bihari D. A dose profile of the physiological effects of inhaled nitric oxide in acute lung injury. Am Rev Respir Dis 1993 ; **147** : A 350.

40 - Haddad LY Concurent generation F NO and superoxid damaps surfacted protein. Am J Resp Crit Care Med 1994 ; **14** (suppl 9) : A459.

41 - Hanet C, Robert A, Wijns W. Vasomotor response to ergomtrine and nitrates of saphenous veingrafts, internal mammary artery grafts and grafted coronary arteries late after bypass surgery. Circulation 1992 ; **86** (suppl. 2) : 210-6.

42 - Harrison D. Endothelial modulation of vascular tone: relevance to coronary angioplasty and restenosis. J Am Coll Cardiol 1991 ; **17** : 71-6.

43 - Hibbs JB Jr. Nitic oxide a cytotoxic activated macrophage effector mecanism causing selective metabolic inhibition in targett cells. J Immunol 1987 ; **138** : 550-65.

44 - Högman M, Frostell CG, Anneberg H et al. Bleeding times prolongation and NO inhalation. Lancet 1993 ; **341** : 1664-5.

45 - Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelium derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circulation Res 1989 ; **65** : 1.

46 - Ignarro LJ. Endothelium derived nitric oxide: actions and properties. FASEB 1989 ; **3** : 33-6.

47 - Kassel NFF. Cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1985 ; **16** : 562-72.

48 - Ki, Sundt TM, Vanhoutte PM. Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery after subarachnoid hemorraghe. J Neurosurg 1988 ; **69** : 239-46.

49 - Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Lindelow B. Haemodynamic evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance using nitric oxide, prostacyclin and sodium nitroprusside. Eur Ass of Cardiothoracic Anesthesi 1993 ; Abs 106.

50 - Kim P, Lorentz RR,Sundt TM, Vanhoutte PM. Release of EDRF after subarachnoid hemorrhage. Circ Res 1992 ; **70** : 248-56.

51 - Kinsella JP, Abman SH. Inhalational nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 1993 ; **91** : 997-8.

52 - Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, et al. Clinical responsesto prolonged treatement for persistent pulmonary hypertension of the newborn with lowdoses of inhaled nitric oxide. J Pediatrics 1993 ; **123** : 103-8.

53 - Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman AH. Lowdose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992 ; **340** : 819-20.

54 - Kollef MH, Schuster DP. Medical progress: the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1995 ; **322** : 27-37.

55 - Laguénie G, Berg A, Couturier CH et al. Etude comparative des techniques de mesure du monoxyde d'azote administré par inhalation en réanimation chirurgicale néonatale. RBM 1993 ; **15** (3) : 143-4.

56 - Lamas S, Marsden P, Li GK et al. Endothelial nitric oxide synthetase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzym isoform. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; **89** : 634-52.

57 - Lefer AM. Endohelial dysfunction as an early trigger in reperfusion injury and its correction by nitrics donors. J Vec Med Biol 1992 ; **3** : 448-9.

58 - Lewis J, rubin MD. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995 ; **75** : 51A-54A.

59 - Luscher TF. Vasculary biology of coronary bypass grafts. Coronary Artery Dis 1992 ; **2** : 157-65.

60 - Luscher TF, Van Houtte PM. Endothelium-dependant reponse to aggregation platelets and secretonin in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1986 ; **8** : 344-8.

61 - Lyons CR, Orloff GH, Cunningham JM. Molecular cloning and functional expression of an inducible nitric oxide synthase constrasts with the brain enzyme. J Biol Chem 1992 ; **267** : 6370-4.

62 - Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM. Diminushed basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary arteries. Circulation Res 1993 ; **72** (2) : 403-12.

63 - Martin WN, Vukkabu G, Jonathianandian D, Furchgott R. Selective blockade of endotheliumdependent and glyceril trinitrate induce relaxation by hemoglobin and methylene blue in the rabbit aorta. J Pharmacol Exp Ther 1985 ; **232** : 703-16.

64 - Mayer B, Schmidt K, Humbert R, et al. Biosynthesis of EDRF: acytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells. Ca++-dependently converts L-Arginine into an activator of soluble guanylate cyclase. Biochem Biophys Res Commun 1989 ; **164** : 678-85.

65 Mc Lenachan JM, Vita J, Fish RD et al. Early evidence endothelium vasodilator dysfunction at coronary branchs points. Circulation 1990 ; **82** : 1169-73.

66 - MC Veigh GE, Brennan GM, Jonhston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (NID) diabetus mellitus. Diabetologie 1992 ; **35** : 771-6.

67 - Mercier JC, Zupan V, Renaudin MH, et al. Inhalation de monoxyde d'azote: espoirs et précautions en néonatalogie. RBM 1993 ; **15** : 3.

68 - Moncada S. The L-Arginine: nitric oxide pathway. Acta Physiol Scand 1992 ; **145** : 201-27.

69 - Moncada S, Palmer rm, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991 ; **43** : 109-42

70 - Moutafis M, Mercier JC, Renaudin MH et al. Comparaison de 2 modes d'inhalation (continu vs cyclique) du monoxyde d'azote. Abs R 78, SFAR, 12, 1993.

71 - Murray. An expanded definition of repiratory distrers ed. Ann Rev Dis 1988 ; **138** : 720-3.

72 - Nathan C. Nitric oxide a secretory product of mamalian cells. FASEB J, 1992, 6, 3051-64.

73 - Nava E. Inhibition of NO synthesis in septic stock. Lancet 1991 ; **338** : 1555-7.

74 - Palevsky Hl, Long W, Crow J,et al. Prostacyclin and Ach as screening agents for acute pulmonary hypertension. Circulation 1990 ; **82** : 2018-26.

75 - Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelials cells synthesize nitric oxide from L Arginine. Nature 1988 ; **333** : 664-6.

76 - Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of Endothelium Derived Relaxing Factor. Nature 1987 ; **327** : 524-6.

77 - Palmer RMJ , Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme impliated in the formation of nitric oxide by vascular endothelials cells. Biochem Biophys Res Commun 1989 ; **158** : 348-52.

78 - Payen D, Gatecel C, Guinard N. Inhalation of low dose of NO and L-Arg in ARDS: effect on pulmonary hemodynamic, gas exchange and NO metabolites. Am Rev Resp Dis 1993 ; **147** : A720.

79 - Payen D, Gatecel C, Plaisance P. Almitrine effect on nitric oxide inhalation inadult respiratory distress syndrome. Lancet 1993 ; **341** : 1664.

80 - Puybasset L, Rouby JJ. Le monoxyde d'azote inhalé dans l'insuffisance respiratoire aiguë de l'adulte. Med Thérap 1995 ; **1** (7) : 717-27.

81 - Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure : dose response curves. Intens Care Med 1994 ; **20** : 319-27.

82 - Puybasset L, Thomas S, Rouby JJ et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 1994 ; **80** : 1254-67.

83 - Rich GF, Murphy GD, Roos CM et al. Inhaled nitric oxide - selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. Anesthesiology 1993 ; **78** : 1028-35.

84 - Roberta H. Post-cardiac surgery pulmonary hypertension. J Cardio Vasc Anesthesia 1993 ; **7** (2) (suppl.1) : 8-11.

85 - Roberts JD, Chen TY, Kawai N et al. Inhaled nitric oxide a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 1991 ; **83** : 2038-47.

86 - Roberts JR, Lang P, Bigatello LM et al. Inhaled nitric oxide in congenital hearts disease. Circulation 1993 ; **87** : 447-53.

87 - Roberts D, Polaner DM, Lang P et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992 ; **340** : 818-9.

88 - Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993 ; **328** : 399-405.

89 - Rubyani G, Romero J, Vanhoutte PM. Flox-induced release of EDRF. Am J physiol 1986 ; **250** : 1145-9.

90 - Rubyani CM, Vanhoutte PM. Superoxide anion and hyperoxia inactivate EDRF. Am J Physiol 1986 ; **250** : 222-7.

91 - Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Nature of Endothelium Derived Relaxing Factor. Are there two relaxing mediators ? Circulation Res 1987 ; **61** (suppl 11) : 61-7.

92 - Schini V, Vanhoutte PM. Inhibitors of calmoduline impair the constitutive but not the inducible nitric oxide synthetase activity in the rat aorta. J Pharmacol Exp Ther 1992 ; **261** (2) : 553-9.

93 - Schulz R, Smith J, Lewis M, Moncada S. Nitric oxide synthetase in porcine cultured endocardial cells. Br J Pharmacol 1991 ; **104** : 21-4.

94 - Seliden H, Winberg P, Gustafsson LE et al. Inhaled nitric oxide reduced pulmonary hypertension after cardiac surgery in a 3,2 kg infant. Anesthesiology 1992 ; **77** : 880-3.

95 - Shepherd J, Katusic Z, Vedernokov Y, Vanhoutte PM. Mechanisms of coronary vasospasm: role of endothelium. J Mol Cell Cardiol 1991 ; **23** : 125-31.

96 - Shimokawa H, Flavahan PM. Natural course of the impairement of endothelium dependent relaxation after balloon removal in porcine coronary arteries. Cir Res 1989 ; **65** : 740-53.

97 - Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impairement endothelium dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substance in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. Cir Res 1989 ; **64** : 900-14.

98 - Smith J, Shah A, Lewis M. Factors released from the endocardium of the ferret and pig modulate myocardial contraction. J Physiol 1991 ; **439** : 1-14.

99 - Stamier GS, Singer SJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its Redox-actived forms. Science 1992 ; **258** : 1898-902.

100 - Taylor SG, Weston AH. Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor. A new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. Trends Pharmacol Sci 1988 ; **9** : 272-4.

101 - Vallance P, Calver A, Collier J. The vascular endothelium in diabetes and hypertension. J Hypertens 1992 ; **10** : 25-7.

102 - Vanhoutte PM. the endothelium-modulator of vascular smooth muscle tone. N Engl J Med 1988 ; **319** : 512-3.

103 - Weitzberg E. Rudehill A. Nitric oxide inhalation selectively attenuates pulmonary hypertension and improved gaz exchange in endotoxin shock. Eur J Pharmacol 1993 ; **233** : 85-94.

104 - Weitzberg E, Rudehill A, Alving K, et al. Nitric oxide inhalation selectively attenuates pulmonaly hypertension and arterial hypoxia in porcine endotoxin shock. Acta Physiol Scand 1991 ; **143** : 451-2.

105 - Wennman A, Benthin G, Edlung A et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. Circ Res 1993 ; **73** : 1121-7.

106 - Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988 ; **332** : 411-5.

107 - Zapol WM, Falke KJ, Hurford WE, Roberts JD. Inhaling nitric oxide - A selective pulmonary vasodilator and bronchodilator. Am J Respir Crit Care Med 1994 ; **149** : 1375-80.

108 - Zeilher AM, Drexler H, Wollschlager et al. Endothelial dysfunction of coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991 ; **84** : 1984-92.

## Glossaire

**- $FiO_2$ :** fraction inspirée d'oxygène

**- OI :** index d'oxygénation

**- $PaCO_2$** : Pression partielle du gaz carbonique artériel (mm Hg) : baisse sous NO

**- PAM** : Pression artérielle moyenne

**- PAP**: Pression artérielle pulmonaire

**- PAPM** : Pression artérielle pulmonaire moyenne

**- $PaO_2$ :** Pression artérielle en Oxygène ; ce paramètre définit le niveau d'oxygénation, qui doit normalement être augmenté après inhalation de NO,

**- PEEP :** Positive End Expiratoire Presure ( mm H2O) ou en français Pression Positive de fin d'Expiration (PEP) : certains patients « non répondeurs au NO » peuvent le devenir grâce à l'adjonction d'une PEP, c'est à dire à une ventilation forcée ayant pour but de rendre accessible certains territoires non ventilées.

**- $PtcCO_2$ :** Pression partielle transcutanée de gaz carbonique (mm Hg) : baisse sous NO

**- $PtcO_2$ :** Pression partielle transcutanée d'Oxygène (mm Hg): augmentation sous NO

**- RVP :** Résistance Vasculaire Pulmonaire ($dyn.s\text{-}^{1}.cm\text{-}^{5}.m^{2}$) : baisse sous NO

**- $SaO_2$** : rapport de la concentration en oxyhémoglobine sur la concentration en hémoglobine totale,

**- $SpO_2$ sus ductale et $SpO_2$ sous ductale** (%) (saturation du pouls),

**- $SvO_2$ :** Saturation veineuse en $O_2$ (baisse sous NO)

**- ppm :** «abréviation de parties par million», désignant une concentration d'un gaz dans l'air en centimètre cube ou millilitre par mètre cube à 25°C sous la pression atmosphérique de 760mm Hg.

ÉVALUATION thérapeutique

# Prostaglandines utilisées en cardiovasculaire

Avec la participation de Emmanuelle Olivier, Véronique Bricard, Laurent Derenne, Martine Pennetier et du Comité de Rédaction

Service Pharmacie, CHU Laënnec 44035 Nantes

Remerciements : PH Bachet (Lyon)

La prostacycline ou époprosténol ($PGI_2$) et l'alprostadil ($PGE_1$) présentent des propriétés intéressantes en cardio-angéiologie. L'iloprost, analogue stable de la prostacycline, a une activité thérapeutique ciblée vers les mécanismes de la coagulation plus que sur ceux de la vasomotricité.

Alprostadil, époprosténol et iloprost agissent en augmentant la concentration en AMPc intracellulaire. Leurs profils d'action sont fonction des concentrations en AMPc obtenues. Sur certains tissus (muscles lisses par exemple), l'action biologique des prostaglandines s'accompagne d'une dépolarisation de la membrane cellulaire, ainsi que de changements dans le flux de calcium transcellulaire.

Ces prostaglandines entraînent : une inhibition de l'activation plaquettaire, une vasodilatation, une diminution des résistances vasculaires artérielles, une augmentation du flux sanguin dans la peau, les vaisseaux mésentériques et la circulation coronaire et à forte dose, une diminution de la pression artérielle.

Les maladies artérielles périphériques sont d'origine dégénérative (artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, angiopathies diabétiques), ou inflammatoire /immunologique (thromboangéite oblitérante, phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie).

Alprostadil, époprosténol et iloprost montrent un bénéfice partiel dans le traitement des artériopathies des membres inférieurs (diminution de la douleur). Leur intérêt clinique pour les patients souffrant d'un syndrome ou d'une maladie de Raynaud n'est pas clairement établi. L'époprosténol et l'alprostadil n'ont pas une place bien établie dans la prise en charge des patients souffrant d'un infarctus du myocarde ou d'angor instable ou de resténose coronarienne. Si l'alprostadil semble présenter certains bénéfices cliniques dans les greffes cardiaques et hépatiques des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser son utilisation dans cette indication car elle ne modifie pas la mortalité ni le nombre de retransplantations ultérieures. En cas de "cardiopathies ducto-dépendantes", la perfusion d'alprostadil permet le maintien de la perméabilité du canal artériel et assure un débit pulmonaire suffisant, autorisant ainsi la chirurgie. Lors d'un syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA), l'administration précoce d'alprostadil ne réduit pas significativement l'incidence des défaillances respiratoires mais aurait un effet bénéfique dans la prévention et le traitement des défaillances multiviscérales. L'iloprost peut être associé à une héparinothérapie standard en cas de thrombopénie induite par l'héparine car il inhibe l'agrégation des plaquettes lors de la réintroduction de l'héparine.

L'alprostadil présente des effets indésirables cardiovasculaires (rush par vasodilatation localisée, bradycardie, hypotension, tachycardie, arrêt cardiaque, œdème).

L'époprosténol présente de nombreux effets indésirables qui en limitent l'emploi : fréquentes bouffées vasomotrices de la face, troubles gastro-intestinaux, céphalées, douleurs maxillaires, sécheresse buccale, rougeurs au point d'injection, douleur et oppression thoracique

Avec l'iloprost, les effets indésirables les plus fréquents sont les flush faciaux, les céphalées et une légère diminution de la pression artérielle.

L'alprostadil est indiqué dans le maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante. L'utilisation retenue par l'ATU pour l'époprosténol en France est principalement l'hypertension pulmonaire primitive ou secondaire.

L'iloprost est indiqué dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger).

Mots clés : Alprostadil, Artériopathie, Canal artériel, Cardiopathie ducto-dépendante congénitale, Époprosténol, Iloprost, Infarctus du myocarde, Monoxyde d'azote, Prostaglandine, Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

# INTRODUCTION

La prostacycline ou époprosténol ($PGI_2$) et l'alprostadil ($PGE_1$) présentent des propriétés intéressantes en cardio-angéiologie.
L'iloprost, analogue stable de la prostacycline, a une activité thérapeutique ciblée vers les mécanismes de la coagulation plus que sur ceux de la vasomotricité.

Les prostaglandines sont des substances ubiquitaires présentes dans les cellules de mammifères.
Elles ont été découvertes dans les années 1930 dans le sperme humain. La première isolée a été l'alprostadil.

Certaines d'entre elles, principalement la prostacycline ou époprosténol ($PGI_2$) et l'alprostadil ($PGE_1$), présentent des propriétés intéressantes en cardio-angéiologie.
Les espoirs thérapeutiques suscités par la prostacycline ont été limités par ses difficultés d'utilisation : instabilité chimique, brève demi-vie, effets indésirables vasomoteurs, notamment. Aussi, a-t-il été recherché des substances proches de la prostacycline et présentant une bonne stabilité chimique et métabolique, et une activité thérapeutique ciblée vers les mécanismes de la coagulation plus que sur la vasomotricité (39).

L'iloprost a été le premier analogue stable de la prostacycline à être synthétisé. Bien que métabolisé de façon importante par le foie, sa stabilité chimique lui assure une demi-vie plasmatique sensiblement plus grande que celle de la prostacycline. Ses effets indésirables vasomoteurs, moins importants que ceux de la prostacycline, constituent le facteur limitant lors de la recherche des posologies thérapeutiques optimales.

D'autres substances sont en cours de développement, tel que le cicaprost et le béraprost (2, 47).

# RAPPELS SURS LES PROSTAGLANDINES NATURELLES

Les prostaglandines sont issues de l'acide arachidonique (voie de la cyclo-oxygénase).

L'époprosténol ($PGI_2$) et l'alprostadil ($PGE_1$) sont intimement impliqués dans la fonction cardiovasculaire et dans les processus des pathologies vasculaires centrales ou périphériques et ischémiques. Ils agissent sur la régulation de la pression sanguine, des résistances périphériques, du débit cardiaque, de la circulation coronaire et de l'agrégation plaquettaire.

Les acides gras précurseurs des prostaglandines (acide arachidonique) sont stockés au niveau des phospholipides cellulaires. Ils sont métabolisés sous l'action de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase en prostaglandines, thromboxane et leucotriènes (Figure 1).

Le terme d'éïcosanoïdes correspond à une famille de médiateurs lipidiques à 20 atomes de carbone comprenant les prostanoïdes et les dérivés non cyclisés des acides gras précurseurs (dont les leucotriènes synthétisés par la voie de la lipo-oxygénase). Ils constituent une famille chimique pourvue d'actions pharmacologiques multiples et puissantes. Ce sont des substances extrêmement instables qui ne sont pas des hormones mais des molécules régulatrices de la réponse de la cellule aux différents stimuli de son environnement. Les prostanoïdes comprennent deux produits de l'acide arachidonique synthétisés par la voie de la cyclo-oxygénase: les prostaglandines et le thromboxane.

Les prostaglandines $PGF_{2\alpha}$ et $PGE_2$ sont utilisées en gynécologie et en obstétrique pour le déclenchement du travail et l'interruption volontaire de grossesse.

Les éïcosanoïdes générés par la voie de la cyclo-oxygénase (PGE, PGF, $PGI_2$) paraissent affecter la fonction cardiovasculaire de façon plus importante que les produits issus de la voie de la lipo-oxygénase. Ils sont intimement impliqués dans la fonction cardiovasculaire aussi bien que dans les processus des pathologies vasculaires centrales ou périphériques et ischémiques. Ils agissent sur la régulation de la pression sanguine, des résistances périphériques, du débit cardiaque, de la circulation coronaire et de l'agrégation plaquettaire.

Bien que certains leucotriènes aient une action constrictive au niveau vasculaire, ils ne sont pas aussi puissants que les produits de la cyclo-oxygénase (Tableau I) (25).

# RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Tableau II

# PHYSICOCHIMIE

## Structure chimique

Les prostaglandines sont des acides gras à 20 atomes de carbone comprenant un noyau cyclopentane avec deux chaînes latérales fixés en ortho. Elles dérivent chimique-ment de l'acide prostanoïque. Elles ont en commun une double liaison en $C_{13}$ et $C_{14}$ ainsi qu'un groupement hydroxyle en $C_{15}$.

## Caractéristiques physicochimiques (Tableau III)

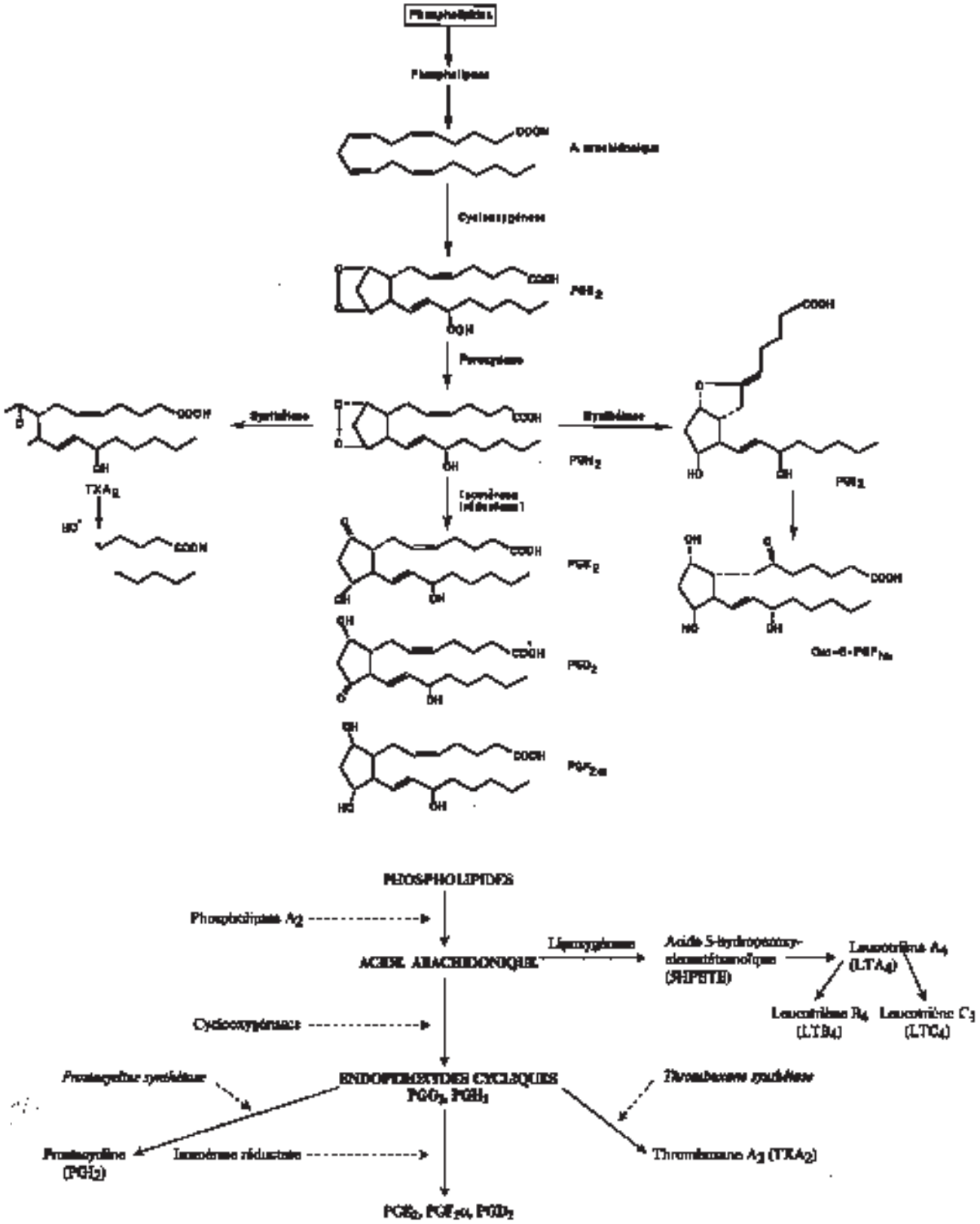



Figure 1 : Biosynthèse des prostaglandines de la série 2

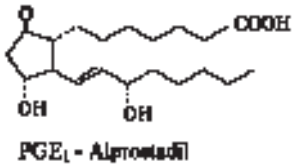
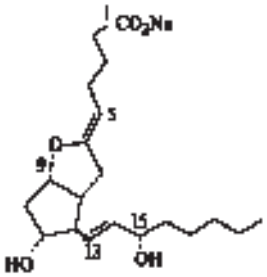
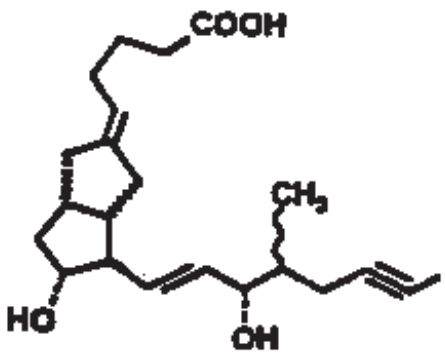
Tableau I : Effets vasculaires et hématologiques des éïcosanoïdes (d'après 58)

| Composé | Site principal de Synthèse/libération | Tissu cible | Effet |
|---|---|---|---|
| $PGE_1$ | Muscle lisse vasculaire | - Vaisseaux sanguins | - Relaxation : artères |
| | Plaquettes | - Plaquettes | - Inhibition de l'agrégation |
| $PGE_2$ | Muscle lisse vasculaire Endothélium | - Vaisseaux sanguins | - Relaxation : artères Contraction : veines |
| | | - Terminaisons sympathiques | - Inhibition de la libération de noradrénaline |
| | | - Leucocytes | - Inhibition de l'activation |
| $PGF_{2\alpha}$ | Paroi vasculaire | Vaisseaux sanguins | Constriction |
| $PGD_2$ | Polynucléaires basophiles | - Paroi vasculaire | - Dilatation / Contraction |
| | | - Plaquettes | - Inhibition de l'activation |
| | | - Leucocytes | - Inhibition de l'activation |
| $PGI_2$ | Endothélium | - Vaisseaux sanguins | - Dilatation |
| | Muscle lisse vasculaire | - Plaquettes | - Inhibition de l'activation |
| | | - Endothélium | - Inhibition adhésion leucocytaire |
| Thrombo-xane $A_2$ | Plaquettes | - Plaquettes | - Agrégation |
| | | - Vaisseaux sanguins | - Vasoconstriction |
| Leucotriènes | Polynucléaires basophiles | - Vaisseaux sanguins | - Vasoconstriction |
| | Leucocytes | - Leucocytes | - Activation, chimiotactisme |

Tableau II : Renseignements généraux (57, 89)

| DCI (Code exp.) | Nom déposé (Laboratoire) | Dosage Forme pharmaceutique | Substance auxiliaire | Conditions de conservation | AMM/ATU (année de commercialisation) | Liste (Réserve hospitalière) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Prostaglandines naturelles* | | | |
| Alprostadil $PGE_1$ (U-10,136) | PROSTINE VR® (Upjohn) | 0,5 mg Amp. Sol. inj. Perf. IV | Éthanol | 2 ans à + 4°C | 554 155.1 (l993) | Liste I Réservé aux hôpitaux |
| Époprosténol $PGI_2$ | FLOLAN® (Wellcome) | 0,5 mg Amp. Lyophilisat pour usage parentéral<br>Perf. IV | *Lyophilisat* : mannitol, glycine,<br>*Solvant :* NaCl, NaOH, Eau ppi | 2 ans à l'abri de la lumière et de l'humidité, à température inférieure à 25 °C<br>12 h à température ambiante après reconstitution | ATU (commercialisé en Grande-Bretagne) | |
| | | | *Analogue des prostaglandines* | | | |
| Iloprost Analogue $PGI_2$ (ZK-36374) | ILOMÉDINE® (Schering) | 0,05 mg Amp. 0,5 ml<br>Sol. inj<br>Perf IV NaCl (9 mg) | Trométanol (0,242 mg) Éthanol 96 % V/V (8,1 mg)<br>HCl 1 N (0,560 mg) Eau ppi (983,698 mg) | 3 ans à température ambiante<br>24 h à température ambiante après dilution (dans 250 ml de glucose 5 % ou de chlorure de sodium 0,9 %) | 557 889.6 (0,5 ml) (1994) | Liste I Réservé aux hôpitaux |

Tableau III : Renseignements physicochimiques (57, 89)

| DCI | Nom chimique | Formule développée | Formule brute | Masse moléculaire relative |
|---|---|---|---|---|
| | | *Prostaglandines naturelles* | | |
| Alprostadil PGE1 | Acide (11a, 13 E, 15 S)-1, 15-dihydroxy-9-loxoprost- 13-en-1-oïque |  PGE$_1$ - Alprostadil | $C_{20}H_{34}O_5$ | 354,5 |
| Époprosténol $PGI_2$ | Acide (5Z, 9a ,11a, 13 E,15 S)-6, 9 époxy -11, 15-dihydroxyprosta - 5, 13- dien-1-oïque |  $PGI_2$ - Époprosténol | $C_{20}H_{32}O_5$ | 352,5 |
| | | *Analogue des prostaglandines* | | |
| Iloprost Analogue $PGI_2$ | Acide E((hydroxy-7 ((E)hydroxy-3(S) méthyl-4(RS)-octène -lyne-6 yl-l )-6 bicyclo (3,3,0)octane-ylidéne 3 ( 1 S ,5S ,6R,7R))-5 pentanoïque |  | $C_{22}H_{32}O_4$ | 360,5 |

# TOXICOLOGIE

## Toxicologie aiguë (Tableau IV)

## Études sur la reproduction

### Alprostadil ($PGE_1$)

- Chez le Rat : l'alprostadil administré par voie sous-cutanée, du sixième au quinzième jour, aux doses de 1 et 2 mg/kg/j, est embryotoxique et tératogène. A ces doses, il est toxique pour la rate gestante et provoque des signes cliniques marqués, sans mortalité (89).
- Chez le lapin : par voie sous-cutanée, aux doses de 0,5 et 2 mg/kg/j ; du sixième au dix-huitième jour de gestation, l'alprostadil n'a pas d'action embryotoxique et tératogène, si ce n'est une baisse du taux d'implantation.

### 2. Époprosténol ($PGI_2$)

Les études sur l'animal n'ont pas mentionné d'effets de l'époprosténol sur la reproduction (Tableau V) (89).
.

### 3. Iloprost (analogue $PGI_2$)

Une perfusion continue d'iloprost à des rats en gestation a conduit à des effets embryoléthaux pour des doses très élevées (1 mg/kg/j). Un léger retard à l'ossification des os fœtaux est retrouvé avec les doses inférieures (0,01 à 0,1 mg/kg/j). Ceci serait indirectement provoqué par la modification de l'hémodynamique induite par l'iloprost au niveau de l'unité fœto-placentaire (57, 89).

L'influence sur la fertilité, les fonctions de reproduction et la période péri- et post-natale a été étudiée chez des rats recevant 3 à 280 fois la dose thérapeutique, chez des lapins recevant 3 à 140 fois la dose thérapeutique, et chez des singes recevant 2 à 12 fois la dose thérapeutique. Les fonctions de reproduction et de fertilité n'ont pas été modifiées. Il n'a pas été constaté d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez les lapins et les singes même dans les groupes recevant les plus fortes doses. Un allongement de la période de gestation et un retard de croissance fœtale chez les rats ont été observés uniquement à des doses extrêmement élevées (86).

## Mutagénicité et carcinogénicité

### 1. Alprostadil ($PGE_1$)

Avec les tests d'Ames et le test *micronucleus*, l'alprostadil apparaît comme n'ayant pas d'action mutagène (89).

### 2. Époprosténol ($PGI_2$)

Aucun renseignement n'a été retrouvé dans la littérature (89).

### 3. Iloprost (analogue $PGI_2$)

Les tests de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* n'ont pas révélé de potentiel mutagène.

Les tests de carcinogénicité à long terme n'ont pas été réalisés. Il ne semble pas exister de risque cancérigène avec l'iloprost dans la mesure où aucun effet toxique sur les organes parenchymateux, aucune stimulation du développement de la moelle osseuse en cas d'administration chronique et aucun effet mutagène n'ont été observés. De plus, l'iloprost ne présente aucune similitude de structure chimique par rapport aux autres substances cancérigènes connues (57, 89).

# PHARMACOLOGIE

## Métabolisme

### 1. Biosynthèse des prostaglandines (Figure 1) (13, 14, 52, 58)

Les prostaglandines proviennent d'acides gras polyinsaturés, qui, sous l'action d'une cyclo-oxygénase, sonttransformés en endoperoxydes, eux mêmes à l'origine des différentes séries de prostaglandines et thromboxanes.

La nature de l'acide gras et le nombre de doubles liaisons permettent de distinguer : la série 1, exemple l'alprostadil ($PGE_1$) ; la série 2, exemple l'époprosténol ou prostacycline ($PGI_2$) et la série 3.
La $PGI_2$ est synthétisée et libérée à partir de l'endothélium vasculaire et des muscles lisses vasculaires.

L'iloprost est un analogue synthétique stable de l'époprosténol.

La plupart des cellules ont le pouvoir d'inactiver les prostaglandines.

Les prostaglandines sont essentiellement des acides gras à 20 atomes de carbone contenant un noyau cyclopentane.

Elles comportent un cycle et des chaînes latérales. Le degré d'insaturation des chaînes latérales, lui même déterminé par le type d'acide gras insaturé ayant servi de précurseur, définit la série : 1, 2 ou 3 selon le nombre de doubles liaisons.

Tableau IV : Toxicité aiguë (57, 89)

| D.C.I. | Espèce animale | Voie d'administration | DL50 |
|---|---|---|---|
| | | *Prostaglandines naturelles* | |
| Alprostadil ($PGE_1$) | Souris | - Intra-veineuse | 95,52 mg/kg |
| | | - Sous-cutanée | 75,94 mg/kg |
| | | - Intra péritonéale | de l'ordre de 50 mg/kg |
| | Rat | - Intra-veineuse | 28,99 mg/kg |
| | | - Sous-cutanée | 25,15 mg/kg |
| Époprosténol ($PGI_2$) | Souris | | |
| | - Mâle | - Intra-veineuse | > 10 mg/kg |
| | - Femelle | - Intra-veineuse | > 10 mg/kg |
| | Rat | | |
| | - Mâle | - Intra-veineuse | 73,2 mg/kg |
| | - Femelle | - Intra-veineuse | 62,3 mg/kg |
| | | *Analogue des prostaglandines* | |
| Iloprost | Souris | - Orale | > 100 mg/kg |
| (Analogue $PGI_2$) | | - Intra-veineuse | 168 à 247 mg/kg |
| | Lapin | - Orale | NR |
| | | - Intra-veineuse | 5,5 à 16 mg/kg |
| | Rat | - Orale | > 100 mg/kg |
| | | - Intra-veineuse | 85 à 164 mg/kg |

Tableau V : Études sur la reproduction : Époprosténol ($PGI_2$)

| Animal | Dose (µg/kg/j) | Voie | Durée | Effets |
|---|---|---|---|---|
| Rat (femelle) | 0 - 1 - 10 - 100 | sous-cutanée | J6 à J16 de gestation | Autopsie à J20 :<br>- non fœtotoxique<br>- non tératogène |
| Lapin (femelle) | 0 - 1 - 10 - 100 | sous-cutanée | J6 à J18 de gestation | Autopsie à J28<br>- non fœtotoxique<br>- non tératogène<br>(diminution de la tension artérielle et tachycardie réversibles) |

La série 1 dérive de l'acide dihomogammalinolénique et la série 2 de l'acide arachidonique. Les prostaglandines de la série 2 sont les plus abondantes.
Exemples $PGE_2$ : 2 doubles liaisons en $C_5$-$C_8$ et $C_{13}$-$C_{14}$ ; $PGE_1$ : 1 double liaison en $C_{13}$-$C_{14}$.

Leur biosynthèse est ubiquitaire. Elle peut avoir lieu dans toutes les cellules de l'organisme.

Les précurseurs des prostaglandines sont :

- l'acide dihomogammalinolénique qui donne naissance aux $PG_1$,

- l'acide arachidonique qui donne naissance aux $PG_2$ ; il est libéré à partir des phospholipides membranaires par l'action de la phospholipase $A_2$.

La voie de synthèse la mieux connue est celle dérivant de l'acide arachidonique qui, sous l'action d'une cyclo-oxygénase, est transformé en endoperoxyde $PGG_2$, rapidement réduit en $PGH_2$.

À partir des endoperoxydes, il se forme :

- le thromboxane $A_2$ ($TxA_2$) sous l'action d'une thromboxane-synthétase, rapidement transformé en thromboxane $B_2$ ($TxB_2$),

- la prostacycline ($PGI_2$) sous l'action d'une prostacycline-synthétase, rapidement dégradée en 6-céto-PGF1α,

- la $PGD_2$ et la $PGG_2$ sous l'action d'une synthétase de type isomérase.

La prostacycline ($PGI_2$) est synthétisée et libérée à partir de l'endothélium vasculaire et des muscles lisses vasculaires.
De nombreux médiateurs endogènes ainsi que des substances actives stimulent la synthèse de la prostacycline ($PGI_2$) par les cellules endothéliales en culture ou les cellules musculaires lisses (bradykinine, thrombine, interleukine 1, antagonistes du calcium, captopril, dipyridamole...) (9).
*In vivo*, la prostacycline ($PGI_2$) agit, après libération abluminale et luminale de l'endothélium vasculaire, sur la média du vaisseau et sur les cellules sanguines circulantes (58).

## Catabolisme des prostaglandines

La plupart des cellules ont le pouvoir d'inactiver les prostaglandines.
Les prostanoïdes ne passent pas ou peu dans la circulation (14).
Les principaux organes impliqués dans le catabolisme des prostaglandines, ainsi que dans l'élimination des métabolites inactifs, sont le foie, le poumon et le rein.

Leur dégradation comporte une étape cellulaire et une étape plasmatique :

- au niveau cellulaire, les enzymes du cytosol catalysent l'oxydation du groupement hydroxyle en un groupement cétonique en position 15 et la réduction de la double liaison en position 13 : ce métabolite inactif retourne au niveau de la circulation sanguine,

- au niveau plasmatique, les prostaglandines subissent une β-oxydation au niveau de la chaîne carboxylée ainsi qu'une ω-oxydation au niveau de la chaîne aliphatique (21).

## Mécanisme d'action cellulaire

Alprostadil ($PGE_1$), époprosténol ($PGI_2$) et iloprost agissent en augmentant la concentration en AMPc intracellulaire.

Leurs profils d'action sont fonction des concentrations en AMPc obtenues.

Sur certains tissus (muscles lisses par exemple), l'action biologique des prostaglandines s'accompagne d'une dépolarisation de la membrane cellulaire, ainsi que de changements dans le flux de calcium transcellulaire.

L'alprostadil ($PGE_1$), la prostacycline ($PGI_2$) et ses analogues (iloprost) se lient à des récepteurs membranaires spécifiques. Ils stimulent l'adénylate cyclase et augmentent la concentration en AMPc.
Les profils d'action des différentes prostaglandines sont fonction des concentrations obtenues en AMPc (2).

Sur d'autres tissus (muscles lisses par exemple), l'action biologique des prostaglandines s'accompagne d'une dépolarisation de la membrane cellulaire, ainsi que de changements dans le flux de calcium transcellulaire.

## Propriétés pharmacologiques

Alprostadil ($PGE_1$), époprosténol ($PGI_2$) et iloprost (analogue $PGI_2$) entraînent :

- au niveau plaquettaire, une inhibition de l'activation plaquettaire (changements de forme, agrégation, libération et adhésion),

- au niveau vasculaire (cellules musculaires lisses) :
. une vasodilatation,
. une diminution des résistances vasculaires artérielles,
. une augmentation du flux sanguin dans la peau, les vaisseaux mésentériques et la circulation coronaire,
. à forte dose, une diminution de la pression artérielle.

Les prostaglandines sont difficiles à étudier en raison de :

- leur demi-vie très brève (quelques secondes à quelques minutes),
- leurs effets parfois opposés chez deux espèces animales pourtant voisines.

## 1. Effets hémodynamiques / vasodilatateurs

### *1.1. Généralités*

*** Actions cardiovasculaires chez l'adulte**

***** Fonction cardiaque***

Même à doses pharmacologiques, les prostaglandines ont peu d'effets directs sur la fonction cardiaque : pas d'effet chronotrope, inotrope, à l'exception de la $PGE_2$. Elles ont une action indirecte, suite à l'activation réflexe du système nerveux central engendrée par leurs effets hémodynamiques.

***** Musculature des parois vasculaires*** (8)

Les prostaglandines sont dotées de propriétés vaso-actives : les $PGE_1$, $PGE_2$ et $PGI_2$ induisent une relaxation de la musculature des parois vasculaires surtout artérielles (21).

*In vitro*, la paroi vasculaire humaine est capable de synthétiser de la prostacycline ($PGI_2$) non seulement à partir des endoperoxydes des cellules de la paroi vasculaire, mais aussi à partir des prostaglandines-endoperoxydes d'origine plaquettaire. Il y aurait donc une complémentarité d'action entre plaquettes et endothélium vasculaire.
La régulation de cette synthèse est complexe et incomplètement élucidée (47).
Il existe d'autres médiateurs vaso-actifs dérivant de l'endothélium, notamment l'«endothelium derived relaxing factor» (EDRF/NO) et l'endothéline. L'endothélium vasculaire n'est pas une surface inerte mais intervient comme zone de contact entre les éléments figurés du sang et les tissus, contribuant ainsi au contrôle de la vasomotricité (9, 47).

***** Circulation régionale*** (8)

Les propriétés vaso-actives des prostaglandines varient en qualité et en intensité suivant le lit vasculaire. Leurs sites d'action sont principalement les artérioles et les sphincters pré et post capillaires. Alprostadil ($PGE_1$), époprosténol ($PGI_2$) et iloprost entraînent une vasodilatation coronarienne ($PGI_2$), cérébrale, splanchnique, rénale et périphérique (musculo-squelettique, cutanée).

***** Circulation générale***

L'administration intraveineuse d'alprostadil ($PGE_1$), d'époprosténol ($PGI_2$) et d'iloprost provoque :

- une baisse des résistances périphériques totales proportionnelles à la dose administrée,
- une augmentation du débit cardiaque ($PGE_1$) et une augmente de la fréquence et de l'index cardiaques ($PGI_2$).

***** Effets cardiovasculaires centraux***

Administrée en intracarotidien ou en intraventriculaire chez l'animal, l'alprostadil ($PGE_1$) provoque une tachycardie et une élévation de la pression artérielle systémique alors que la prostacycline ($PGI_2$) entraîne une baisse de la pression artérielle.

*** Actions cardiovasculaires chez le fœtus**

Les prostaglandines jouent un rôle physiologique vasodépresseur important au niveau de la circulation fœtale.

Le canal artériel et les vaisseaux de résistance de la circulation systémique du fœtus sont normalement maintenus dans un état de relaxation.

Les prostaglandines endogènes jouent un rôle primordial pour assurer le maintien d'un canal artériel fonctionnel chez le fœtus. Il semble qu'à la naissance une baisse physiologique de la synthèse locale de prostaglandines favorise la fermeture définitive du canal artériel (21).

### *1.2. Alprostadil ($PGE_1$)*

*** Actions cardiovasculaires chez l'adulte**

Chez l'adulte, l'alprostadil possède une forte action vasodilatatrice au niveau des artérioles périphériques (rein, système mésentérique, artères musculaires et cutanées des membres), et une action vasodilatatrice plus faible au niveau des veines pulmonaires et des coronaires.
Il en résulte une baisse des résistances périphériques, un effet hypotenseur et une augmentation réflexe du débit cardiaque.

La perfusion d'alprostadil (10 à 100 ng/kg/min) entraîne :

- une baisse de la résistance périphérique totale proportionnelle à la dose administrée,
- une tachycardie réflexe et une augmentation du débit cardiaque qui annulent tout effet potentiel sur les pressions moyennes pulmonaires et systémiques (21).

*** Actions cardiovasculaires chez le fœtus**

L'alprostadil maintient la perméabilité du canal artériel chez le nouveau-né et permet d'augmenter le débit pulmonaire.

### *1.3. Époprosténol ($PGI_2$)*

*** Actions cardiovasculaires chez l'adulte**

*** Diminution de la pression artérielle*

Chez le volontaire sain, la perfusion d'époprosténol ($PGI_2$) entraîne (dès 2 ng/kg/min) :

- une diminution de la pression sanguine diastolique (39) associée à une diminution des résistances périphériques et pulmonaires totales,

- une accélération variable de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du flux sanguin coronarien traduisant les adaptations réflexes à la baisse des résistances artérielles systémiques et pulmonaires (21).
La pression systolique baisse pour des posologies supérieures (15 ng/kg/min).

Par son potentiel vasodilatateur, il induit une diminution des pressions artérielles (78, 82).

La vasodilatation artériolaire périphérique provoquée par l'époprosténol se caractérise, chez le volontaire sain, par un certain nombre d'effets indésirables qui limitent son utilisation : un flush de la face (dès 1 ng/kg/min) et parfois des céphalées, des nausées, des douleurs, et des coliques abdominales (pour des doses supérieures ou égales à 6 ng/kg/min).

*** Redistribution du flux sanguin* (89)

L'époprosténol semble redistribuer le débit sanguin au travers du tube digestif, du système nerveux central et des reins. Il en résulte une amélioration de la circulation collatérale et un effet rhéologique.

*** Actions cardiovasculaires chez le fœtus**

Les parois vasculaires du fœtus ont une capacité de synthèse de la $PGI_2$ beaucoup plus grande que celle de l'adulte.

### *1.4. Iloprost (analogue $PGI_2$)*

*** Actions cardiovasculaires chez l'adulte**

L'iloprost possède une action hypotensive inférieure à celle de l'époprosténol, ce qui lui assure un ratio antiagrégant plaquettaire/effet hypotensif supérieur.

Cependant, l'iloprost est un puissant vasodilatateur.
Ses effets hémodynamiques sont dose-dépendants.
Il entraîne une réduction significative des résistances vasculaires et de la pression artérielle et une augmentation du débit cardiaque.

*** Actions cardiovasculaires chez le fœtus**

L'iloprost modifie l'hémodynamique de la circulation fœto-placentaire.

## 2. Effets cardioprotecteurs

La littérature ne mentionne pas d'effets cardioprotecteurs de l'alprostadil ($PGE_1$).

*** Prévention des arythmies**

L'époprosténol ($PGI_2$) et ses analogues ont montré des propriétés antiarythmiques vis à vis de différents troubles pharmacologiquement induits chez l'animal, mais l'efficacité chez l'homme reste à démontrer (72).

*** Prévention des nécroses myocardiques** (27)

L'époprosténol ($PGI_2$) et ses analogues partagent l'activité cytoprotectrice des autres prostaglandines.

L'iloprost a montré une activité antiarythmique certaine chez des modèles animaux d'arythmies (27).

## 3. Effets plaquettaires
## Propriétés antithrombotiques

### *3.1. Alprostadil ($PGE_1$)*

Aux doses thérapeutiques chez l'homme, l'alprostadil n'a pas la puissante action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire observée *in vitro*.

Cette action est beaucoup moins importante que celle obtenue avec la prostacycline (89).

### *3.2. Époprosténol ($PGI_2$)*

*** Action anti-agrégante plaquettaire**

L'inhibition de l'activation plaquettaire par l'époprosténol ($PGI_2$) retentit potentiellement sur toutes les fonctions plaquettaires (dont l'agrégation) sauf l'adhésion primaire au sous-endothélium.
Elle est obtenue, *in vitro*, pour des concentrations faibles mais toujours supérieures aux concentrations systémiques physiologiques. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire apparaît chez l'homme à partir d'un débit de perfusion de 2 ng/kg/min et est dose-dépendante.

À 4 ng/kg/min, l'agrégation induite par l'ADP est inhibée.

Des doses de 20 ng/kg/min provoquent une dispersion des agrégats plaquettaires circulants et un doublement du TS (86).
Au cours d'une perfusion de $PG1_2$ poursuivie pendant 3 jours, l'effet antiagrégant est maintenu sur 48 h mais a disparu à la 72ème heure (39).
À fortes doses, elle est capable de réduire une agrégation plaquettaire déjà constituée, et stimule l'action fibrinolytique de la streptokinase (72).

*** Augmentation du temps de saignement**

Chez quelques volontaires sains ayant reçu de 0,25 à 50 ng/kg/min d'époprosténol, il est observé une prolongation du temps de saignement.
Des doses de 20 ng/kg/min provoquent un doublement du TS (89).

*** Inhibition de la thrombopénie**

Quelques cas isolés de thrombopénies induites par l'héparine ont été traités avec succès par l'époprosténol (72).

### *3.3. Iloprost (analogue $PGI_2$)* (27)

Le profil pharmacologique de l'iloprost se superpose à celui de l'époprosténol endogène ($PGI_2$).

*** Action anti-agrégante plaquettaire**

C'est un puissant inhibiteur de l'activation plaquettaire.

Le mécanisme supposé de l'effet antiagrégant de l'iloprost implique l'activation de l'adénylcyclase via un récepteur plaquettaire qui entraîne l'augmentation des taux d'AMP cyclique, ce qui entraîne la phosphorylation d'une protéine fixant le calcium. Les ions calcium libérés du cytoplasme peuvent à nouveau être fixés aux structures de la membrane. En l'absence de calcium, la plaquette ne peut changer sa forme ni s'agréger à d'autres plaquettes ou sécréter ses granules intracellulaires.
Une modification de la capacité de liaison du récepteur de l'époprosténol, sans modification de l'affinité, a pu être démontré pour des plaquettes humaines exposées à l'iloprost pendant une période prolongée *in vitro* et *in vivo*.

Quelques cas d'augmentation de l'agrégabilité pendant ou après le traitement ont été rapportés.

L'iloprost est capable d'induire la désagrégation plaquettaire. Les concentrations entraînant une inhibition de l'activation plaquettaire et une désagrégation plaquettaire sont semblables.

*** Effet sur le temps de saignement et la fibrinolyse** (89)

L'iloprost allonge le temps de saignement chez des rats non anesthésiés.
Chez des patients artériopathes, la fibrinolyse est altérée ; une augmentation du potentiel fibrinolytique a été constatée chez des patients présentant initialement une basse activité fibrinolytique et traités par l'iloprost.

## 4. Effets anti-athéromateux

L'époprosténol ($PGI_2$) jouerait un rôle important dans la régulation du cholestérol et la prévention de l'athérosclérose (29, 72).
Les HDL stimulent la sécrétion de $PGI_2$. L'augmentation du taux d'AMPc qu'elle provoque stimule la cholestérolesterhydrolase, libérant le cholestérol des cellules. Le cholestérol libre peut alors être transporté hors de la cellule par les HDL (ou d'autres protéines de transport). Ces effets restent à démontrer chez l'homme.
L'alprostadil ($PGE_1$) aurait des effets anti-athéromateux supérieurs à la $PGI_2$.

## 5. Effets cytoprotecteurs

*In vitro*, l'iloprost ajouté à des cultures d'hépatocytes (6,9 $10^{-15}$ mol/l à 6,9 $10^{-9}$ mol/l) exposées au bromobenzène (responsable d'altérations de la membrane cellulaire), préserve l'intégrité cellulaire et prévient la libération de lacticodéshydrogénase (LDH).
*In vivo*, chez des animaux ayant reçu une dose létale de tétrachlorure de carbone, l'iloprost (0,1 µg/kg/min) n'augmente pas la survie, mais procure une protection partielle (diminution des modifications au niveau du foie et diminution de l'activité sérique des LDH) (27).

## 6. Effets sur la fonction rénale

### *6.1. Alprostadil ($PGE_1$)*

Aucune information n'a été retrouvée dans la littérature.

### *6.2. Époprosténol ($PGI_2$)*

Les changements hémodynamiques induits par l'époprosténol (notamment l'augmentation du débit sanguin rénal) provoquent une augmentation de la diurèse et de la natriurèse (8).
À faible dose (2 ng/kg/min), l'époprosténol peut provoquer une libération de rénine sans modification de la pression artérielle systémique: à doses plus élevées (6 ng/kg/min), il entraîne une augmentation significative du flux plasmatique rénal sans altération du taux de filtration glomérulaire (21).

### *6.3. Iloprost*

L'iloprost augmente le flux sanguin rénal.
Il exerce un effet natriurétique qui est indépendant des changements hémodynamiques.

Chez des patients avec une maladie vasculaire périphérique, l'iloprost n'active pas le système rénine-angiotensine.

Chez des sujets sains, avec un régime sans sel ainsi que chez des patients présentant une hypertension essentielle, l'activité rénine plasmatique est augmentée.

## 7. Autres effets

### *7.1. Système nerveux central*

Un effet vasodilatateur de l'alprostadil sur le SNC est controversé (89).

Expérimentalement, en clinique, il entraîne une hyperthermie rapide.

### *7.2. Appareil respiratoire*

*** Alprostadil ($PGE_1$)**

Après administration sous forme d'aérosols, l'alprostadil relâche les muscles bronchiques, ce qui se traduit par une puissante action bronchodilatatrice.

*** Époprosténol($PGI_2$)**

Administré en intraveineux, l'époprosténol présente des propriétés bronchodilatatrices.

*** Iloprost (analogue $PGI_2$)**

Un effet myorelaxant *in vivo* de l'iloprost sur les muscles bronchiques humains a été montré (89).

Chez des patients asthmatiques, une certaine amélioration des symptômes aigus a été observée pendant la perfusion d'iloprost: mais ces résultats n'ont pu être confirmés par des paramètres objectifs

### *7.3. Effet sur le système gastro-intestinal*

Les prostaglandines stimulent la motilité intestinale. Elles accroissent les sécrétions intestinales à l'exception de la prostacycline ($PGI_2$).

### *7.4. Système reproducteur*

Le liquide séminal est la matrice biologique qui contient la plus grande concentration de prostaglandines chez l'homme, ce qui explique que les actions des prostaglandines soient très nombreuses au niveau du système reproducteur.
L'alprostadil est commercialisé sous forme injectable (injection intracaverneuse) pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance érectile (CAVERJECT®, EDEX®).

### *7.5. Effets sur les leucocytes*

*** Époprosténol ($PGI_2$)**

L'époprosténol inhibe différentes fonctions leucocytaires comme l'adhésion, la libération des constituants des granules et la génération d'ions superoxydes (29, 76).

*** Iloprost (analogue $PGI_2$)**

L'iloprost, au même titre que l'époprosténol, inhibe différentes fonctions leucocytaires (29, 76).

À doses élevées d'iloprost, il a été observé une inhibition dose-dépendante de la synthèse de radicaux libres d'oxygène par les leucocytes stimulés.

# PHARMACOCINÉTIQUE

Tableau VI

L'alprostadil (PGE1) est distribué dans tout l'organisme et présente un important catabolisme pulmonaire qui oblige à une injection intraartérielle.

La pharmacocinétique de l'époprosténol chez l'homme n'est pas complètement connue en raison notamment de sa très grande labilité. Il n'est pas métabolisé au niveau pulmonaire. Sa demi-vie est très brève.
Si la stabilité de l'iloprost par rapport à l'époprosténol permet un allongement notable de la demi-vie plasmatique, ce médicament reste toutefois métabolisé de façon importante au niveau du foie.

## Alprostadil ($PGE_1$)

Administré chez l'homme, l'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale.
La distribution de l'alprostadil ou de ses métabolites n'est pas parfaitement connue : elle est distribuée dans tout l'organisme avec une diffusion très faible au niveau du SNC (89).

Tableau VI : Paramètres pharmacocinétiques des prostaglandines à visée cardiovasculaire (35, 89)

| D.C.I. | Demi-vie plasmatique | Liaison aux protéines plasmatiques | Distribution | Métabolisme | Elimination |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Prostaglandines naturelles* | | |
| Alprostadil PGE1 | 5 min. | > 95 % avec une faible affinité | Dans tout l'organisme (SNC : très faible) (ß et ω-oxydation) Fixation tissulaire : NR | 70 % de la forme circulante captés au niveau pulmonaire<br>Fraction métabolisée : entre 40 et 95 % au niveau des poumons, du foie et des reins<br>Métabolites plasmatiques :<br>- principal : acide 7α OH-5,11 dikétotétranor-prosta-1-16 dioïque<br>- mineurs :<br>. acide 7α OH-5,11 dikétotétranor-prostanoïque<br>. acide 5α, 7α diOH-11 kétotétranor - prosta-1-16 dioïque | Élimination rénale majoritaire Métabolites urinaires : NR<br>Élimination biliaire: NR |
| Époprosténol PGI2 | 30 s à 3 min. | NR | Dans tous les tissus, avec des concentrations importantes dans : le foie, le rein, l'intestin grêle, au site d'injection Pas d'accumulation tissulaire | Métabolisé au niveau du sang, du rein et du foie<br>Rapidement hydroxylée dans le plasma en 6-kéto-PGF1α (inactif)<br>Métabolites plasmatiques :<br>- 6-kéto-PGF1α<br>- 2,3 dinor-6 keto PGF1α<br>- 12,14 dihydro 2,3 dinor-6, 15-dikéto- PGF1α<br>- 6-kéto PGE1 | Élimination rénale : 82 %<br>Métabolite urinaire majoritaire : 6-kéto-PGF1α<br>Élimination biliaire : NR |
| | | | *Analogue des prostaglandines* | | |
| Iloprost Analogue PGI2 | Phase α : 5 min. Phase β : 20 à 30 min. | 60 % (essentiellement l'albumine) | Vd : 0,7-0,8 l/kg<br>Fixation tissulaire : NR | β-oxydation de la chaîne carboxylique : dérivé tétranor au niveau mitochondrial 100 % de la fraction métabolisée est excrétée dans les urines (métabolites inactifs)<br>Métabolites plasmatiques : NR | Élimination urinaire: 80 %* Métabolite urinaire : diastéréoisomères du tétranor-iloprost sous forme glucuro et sulfo-conjuguée<br>Élimination biliaire: 20 %* |

NR: non renseigné * de la dose injectée

Les principaux organes de biotransformation et d'inactivation sont le poumon, le foie et les reins qui peuvent métaboliser jusqu'à 40 à 95 % du composé en un seul passage. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale (89).

L'alprostadil doit nécessairement être injecté par voie artérielle, en raison de la perte de la majeure partie de son activité vasodilatatrice lors d'une injection intraveineuse compte tenu de l'existence d'un catabolisme pulmonaire intense.

### Époprosténol ($PGI_2$)

La pharmacocinétique de l'époprosténol chez l'homme n'est pas complètement connue en raison notamment de sa très grande labilité : rapide hydrolyse en un composé stable, le 6-kéto-$PGF_{1\alpha}$ (78, 89).
Après administration chez l'homme sain (1 à 20 ng/kg/min), la concentration de 6-kéto-$PGF_{1\alpha}$ (84 à 540 pg/ml) obtenue se maintient en plateau, puis diminue rapidement ($t1/2$ = 3 min) après l'arrêt de la perfusion. Il est oxydé en 2,3 dinor-6-kéto-$PGF_{1\alpha}$ au niveau hépatique.
Il existe une voie métabolique annexe faisant intervenir la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase, menant au 15 kéto-$PGI_2$ puis au 12,14-dihydro 2,3 dinor 6,5 dikéto-$PGF_{1\alpha}$. Au niveau des tissus contenant une 9-hydroxyprostaglandine déshydrogénase (rein et foie), l'époprosténol est transformé en un métabolite stable et actif : le 6 kéto-$PGE_1$, dont les effets, analogues à ceux de l'époprosténol, peuvent prolonger l'effet de ce dernier (39).

À la différence de la plupart des prostaglandines, l'époprosténol n'est pas métabolisé au niveau pulmonaire.
.

### Iloprost (analogue $PGI_2$)

Après perfusion IV, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint dès les premiers prélèvements et les taux plasmatiques diminuent à l'arrêt de la perfusion selon des demi-vies d'environ 5 et 30 min (44).
Il existe une corrélation linéaire entre la dose administrée et le taux plasmatique (1 à 3 ng/kg/min) à l'équilibre. Si la stabilité de l'iloprost permet un allongement notable de la demi-vie plasmatique, le médicament reste métabolisé de façon importante au niveau du foie. La clairance totale du produit inchangé est de 20 ml/kg/min.

L'iloprost est rapidement absorbé après administration orale (1 µg/kg) d'une solution aqueuse. Les pics plasmatiques sont obtenus à 10 ± 6 min. après administration. La biodisponibilité est de 16 ± 4 %. La demi-vie d'élimination est similaire à celle obtenue après administration IV.

Une étude (34) menée chez des patients présentant une fonction hépatique altérée (cirrhose) a montré que la clairance de l'iloprost est réduite par un facteur 2 ; la dose initiale doit alors être diminuée de moitié en attente de la recherche de la dose optimale.
Chez des patients souffrant d'artériopathie périphérique sévère (35), la clairance totale est légèrement diminuée et, en conséquence, les taux à l'état d'équilibre augmentés significativement.

En cas d'insuffisance rénale terminale ou d'hémodialyse (36), la clairance est nettement diminuée et doit être prise en charge dans la détermination de la posologie optimale.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Maladies artérielles périphériques

Les maladies artérielles périphériques sont d'origine dégénérative (artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, angiopathies diabétiques), ou inflammatoire/immunologique (thromboangéite oblitérante, phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie).

Alprostadil ($PGE_1$), époprosténol ($PGI_2$) et iloprost (analogue $PGI_2$) montrent un bénéfice partiel du traitement des artériopathies des membres inférieurs (diminution de la douleur).

Leur intérêt clinique pour les patients souffrant d'un syndrome ou d'une maladie de Raynaud n'est pas clairement établi.

Les maladies artérielles périphériques englobent un certain nombre de désordres :

- soit d'étiologie dégénérative (artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, angiopathies diabétiques),

- soit d'origine inflammatoire/immunologique (thromboangéite oblitérante, phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie).

Un traitement médical de l'artériopathie oblitérante n'est indiqué que pour :

- les cas où des interventions désoblitérantes sont impossibles ou infructueuses (17),

- éviter une aggravation de la maladie ou une réocclusion après une opération (ou angioplastie).

Le traitement des stades sévères (douleurs au repos, lésions trophiques) demeure un problème chez les patients pour lesquels la reconstruction vasculaire et la sympathectomie sont inappropriées ou ont échoué.

## 1. Difficultés méthodologiques

L'évaluation clinique des prostaglandines dans le traitement des artériopathies périphériques des membres inférieurs en phase d'ischémie critique, telle qu'elle a été définie par un Consensus Européen, fait actuellement appel à des critères d'inclusion précis :

- acte chirurgical conventionnel ou endovasculaire non réalisable ou contre-indiqué,

- risque chirurgical supérieur au bénéfice attendu.

Une approche pluridisciplinaire, angéiologique, radiologique et chirurgicale est donc indispensable pour la sélection et le suivi des patients.

Un autre problème réside dans la mise en route pratique du traitement en milieu chirurgical sur une durée de 21 à 28 jours (hospitalisation, voie veineuse périphérique).

L'appréciation des résultats pose des difficultés :

- la quantification exacte d'antalgiques consommés n'est pas aisée en raison du manque d'uniformisation de prescriptions au sein d'une même équipe et de l'existence d'automédication,

- l'appréciation optimale des troubles trophiques ne peut se faire qu'à l'aide de photographies prises dans des conditions reproductibles,

- l'intervalle de temps entre la fin du traitement et la quantification du pourcentage de patients amputés à 6 mois ou 1 an est trop important pour être négligé.

L'amélioration de la forme galénique des prostaglandines, permettant une administration par voie orale, rendra certainement plus simples les problèmes techniques de gestion du capital veineux, de durée de traitement et de surveillance.

Cependant, la question de l'appréciation des résultats qui impose un grand nombre de malades pour permettre une une interprétation statistique, restera posée (24).

## 2. Artériopathie des membres inférieurs (Maladie de Buerger exclue)

### *2.1. Alprostadil ($PGE_1$)*

Tableau VII

Les études cliniques montrent un bénéfice partiel dans le traitement des artériopathies des membres inférieurs par l'alprostadil, pendant et après traitement.

### *2.2. Époprosténol ($PGI_2$)*

Tableau VIII

La seule étude contrôlée menée en double aveugle chez 28 patients souffrant d'une artériopathie des membres inférieurs avec l'époprosténol (7) révèle une amélioration de la douleur au repos pour tous les patients ; 23 % de ceux sous placebo sont également améliorés.

La diminution de la prise d'antalgique est significative durant la période de perfusion.

### *2.3. Iloprost (analogue $PGI_2$)*

Tableau IX

Cinq études multicentriques prospectives, contrôlées, contre *placebo* et randomisées ont été réalisées dans plusieurs pays européens chez des patients atteints d'artériopathies oblitérantes chroniques des membres inférieures d'origine athéroscléreuse ou diabétique et en état d'ischémie très sévère.

Elles ont fait l'objet d'une méta-analyse (18) qui révèle de manière significative, pour près de 600 patients analysés, une douleur moins intense, un taux de guérison des ulcères augmenté, et à plus long terme (3 à 6 mois), un moindre nombre d'amputations.

## 3. La thromboangéite oblitérante (TAO) ou maladie de Buerger

Tableau X

La TAO ou maladie de Buerger est une cause rare de l'ischémie critique des membres, en Europe et aux USA ; elle est plus fréquente en Israël et dans certains pays asiatiques (23, 47).

Elle touche des hommes jeunes et fumeurs .

Son traitement reste controversé.

Bien que rarement fatale, l'incidence d'une amputation majeure est plus importante que pour l'ischémie athéroscléreuse, et, comme elle, atteint principalement les artères distales, la chirurgie reconstructive est rarement possible ou efficace.

La seule étude réalisée dans cette indication montre la supériorité d'un traitement de 21-28 jours avec l'iloprost par rapport à l'aspirine.

Tableau VII : Essais cliniques avec l'alprostadil ($PGE_1$) dans les artériopathies des membres inférieurs

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 66 | 8 patients<br>. $PGE_1$ : 4<br>. *placebo* : 4<br><br>Étude randomisée, contrôlée, double aveugle<br><br>$PGE_1$: dose maximale 21 ng/kg/min<br>3 séries de perfusion (72 h) espacées de 1 semaine<br><br>Durée de suivi : 14 mois | Ulcères des extrémités des membres inférieurs stables ou s'aggravant depuis 3 semaines | - Douleur au repos<br>- Mesure pression artérielle (Doppler)<br>- Mesure taille des ulcères<br>- Consommation d'antalgiques | - Douleur, pression artérielle : pas de différence significative<br>- Taille des ulcères significativement augmentée dans le groupe $PGE_1$ ($p = 0,05$), inchangée ou diminuée dans le groupe *placebo* | $PGE_1$: œdèmes, arthralgies, myalgies responsables d'interruption de traitement (2) |
| 12 | 40 patients<br>. $PGE_1$ : 20<br>. LAEVADOSIN®*: 20<br><br>Étude randomisée, contrôlée, double aveugle<br><br>$PGE_1$: dose max. 1,5 ng/kg/min en intra-artériel<br><br>Durée de suivi: 36 sem. | Claudication avec artériopathie périphérique sans possibilité de traitement chirurgical ou angioplastie (Doppler) | - Périmètre de marche sans douleur et maximal<br>- Pression artérielle des chevilles | - Augmentation des périmètres de marche dans les 2 groupes, persistant sur 36 sem. | - $PGE_1$: nausées (l), sudation (1)<br>- LAEVADOSIN®*: vomissements (1), nausées (1), oppression thoracique (1) |

* composition du LAEVADOSIN® :
- ATP,
- ADP,
- AMP,
- GMP,
- adénosine

Tableau VII : Essais cliniques avec l'alprostadil ($PGE_1$) dans les artériopathies des membres inférieurs (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 22 patients<br>. $PGE_1$: 12<br>. *placebo* : 10<br><br>Étude randomisée, contrôlée, double aveugle<br><br>$PGE_1$: dose max. 20 µg en intraveineux 7 fois/jour pendant 3 j.<br>2 séquences séparées d'un mois<br><br>Durée de suivi: 2 mois | Ulcères ischémiques des membres inférieurs | Mesure de la surface et du volume des ulcères | - Cicatrisation dans le groupe $PGE_1$ durant les premières sem.<br>- Taille des ulcères: pas de différence significative à 2 mois | Aucun |
| 77 | 70 patients<br>. $PGE_1$ : 35<br>. Pentoxifylline* : 35<br><br>Étude randomisée, contrôlée, multicentrique<br><br>- $PGE_1$: 40 µg en intraveineux 2 fois/jour sur 2 heures<br>- Pentoxifylline*: 300 mg perfusion 2 fois par j<br><br>Durée de suivi : 6 mois | - Artériopathie des membres inférieurs : stade IV (avec contre-indication à la chirurgie ou amputation)<br><br>- Ulcère ou nécrose | - Douleur au repos (échelle analogique)<br>- Réduction de la consommation d'antalgiques<br>- Amélioration de l'ulcère ou nécrose (score) | - Réduction significative dans les 2 groupes de la douleur au repos<br>- Diminution de la consommation d'antalgiques<br>- Score et cicatrisation de l'ulcère : différence significative en faveur de $PGE_1$<br>- Résultats à 6 mois (amputations, interventions chirurgicales) en faveur de $PGE_1$ | - $PGE_1$ :<br>. céphalées (6),<br>. flush (1),<br>. rougeur veineuse (2)<br>. douleur de l'extrémité (1) et de l'orteil (l)<br>. sudation (1),<br>. anorexie (1)<br>- Pentoxifylline:<br>. nausées (5),<br>. vomissements (2),<br>. manque d'appétit (1),<br>. douleurs abdominales (1) |

* Pentoxifylline: TORENTAL®

Tableau VIII : Essais cliniques avec l'époprosténol ($PGI_2$) dans les artériopathies des membres inférieurs

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 73 | 30 patients<br>Étude non contrôlée<br>$PGI_2$ : 2 à 10 ng/kg/min en perfusion (72 h) :<br>. intra-artérielle (21)<br>. intraveineuse (9)<br>Durée de suivi: 2 à 15 mois | Artériopathies des membres inférieurs | - Douleur au repos<br>- Cicatrisation ulcère | - Douleur diminuée 12 à 48 h après l'arrêt de la perfusion (28/30) sur période variant de 2 semaines à 10 mois<br>Cicatrisation totale (8/14), supérieure à 50 % (6/14) | - Céphalées<br>- Crampes abdominales (1)<br>- Nausées (1) |
| 37 | 10 patients<br>Étude randomisée, *versus placebo* simple aveugle, croisée (répétition après 7 jours)<br>$PGI_2$ : 5 ng/kg/min en perfusion (72 h)<br>Durée de suivi : J3, sem.8 | Artériopathies périphériques | - Douleur (échelle visuelle analogique)<br>- Pression artérielle à la cheville (doppler)<br>- Flux sanguin au mollet au repos et après ischémie<br>- Pression artérielle systémique | - Pas de modification significative de la pression artérielle systémique, ni de celle au niveau de la cheville<br>- Pas d'augmentation significative du flux sanguin du mollet<br>- Diminution significativement plus importante de la douleur avec $PGI_2$ par rapport au *placebo* à J3 ($p < 0,05$)<br>- Cicatrisation ulcères (6/10) dans les 8 semaines | - Flush facial |
| 6 | 28 patients<br>. $PGI_2$ : 15<br>. *placebo* : 13<br>Étude contrôlée, double aveugle<br>$PGI_2$ : 2,5 ng/kg/min augmentation sur 4 h à 10 ng/kg/min. (durée totale : 96 h) *versus placebo*<br>Durée de suivi : J5, 1 mois, 6 mois | Artériopathie diagnostiquée sur :<br>- l'histoire de la maladie,<br>- l'examen clinique<br>- l'angiographie Doppler (sévérité de l'atteinte) | - Couleur cutanée, retour capillaire<br>- Estimation de la douleur, prise d'antalgiques | - À J5 : 100 % d'amélioration des douleurs avec $PGI_2$ (dont 20 % de disparition totale) versus 23 % avec le *placebo*<br>- Amélioration à 1 mois avec $PGI_2$ : 9/15<br>- Amélioration à 6 mois avec $PGI_2$ : 7/15<br>- Diminution significative de la prise d'antalgiques avec $PGI_2$ ($p < 0,01$ )<br>- Couleur cutanée, retour capillaire : augmentation dans 71% des cas sous $PGI_2$ *versus* 1/9 sous *placebo* | - Flush facial (100 %)<br>- Céphalées (50 % )<br>- Nausées, vomissements |

Tableau IX : Essais cliniques avec l'iloprost (analogue $PGI_2$) dans les artériopathies des membres inférieurs

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats indésirables | Effets |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 267 patients<br>. iloprost : 138<br>. $PGE_1$ : 129<br><br>Étude randomisée, contrôlée, ouverte<br><br>- Iloprost: 0,5 à 2 ng/kg/min 6h/j<br>- $PGE_1$ : 2 x 40 µg ; 2 x 2h/j<br>- pendant 21-28 j<br><br>Durée de suivi : 6 mois | Artériopathies périphériques (stade IV) diabétiques et non-diabétiques | - Troubles trophiques (cicatrisation)<br>- Douleur au repos<br>- État clinique global (sujets répondeurs ou non) | - Taux de sujets répondeurs plus important sous iloprost (non significatif)<br>- Supériorité de l'iloprost ($p = 0,043$) dans le groupe de diabétiques<br>- Amputations à 6 mois :<br>. iloprost (32 %)<br>. $PGE_1$ (27 %)<br>- Nombre de décès inférieur sous iloprost (7,5 % vs 14,6 %) | - Arrêts avant 28 j :<br>. iloprost : 36 % dont 17 % en raison d'effets indésirables<br>. $PGE_1$ : 22 % dont 3 % en raison d'effets indésirables<br>- Céphalées, flush, effets gastro-intestinaux plus fréquents sous iloprost ($p < 0,05$) |
| 18 | 728 patients dont 593 analysés<br><br>Méta-analyse<br><br>Dose tolérée jusqu'à 2 ng/kg/min. déterminée pendant les 3 premiers jours et poursuivie par une perfusion intraveineuse de 6 h/j pdt 2 à 4sem. selon l'étude.<br><br>Durée de suivi: variable selon l'étude | Ischémie très sévère ne relevant pas d'une intervention de re-vascularisation | - Douleur (échelle et consommation d'antalgiques)<br>- Progression de la cicatrisation<br>- Troubles trophiques<br>- Fréquence des amputations | - Douleur moins intense ($p < 0,05$)<br>- Augmentation significative de 21 % du taux de guérison des ulcères comparativement au *placebo* ($p < 0,001$)<br>- Suivi sur 3 à 6 mois (3 essais) : diminution significative des amputations majeures après traitement ($p < 0,05$) | NR |

NR : non renseigné

Tableau IX : Essais cliniques avec l'iloprost (analogue $PGI_2$) dans les artériopathies des membres inférieurs (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 87 | 13 patients<br><br>Étude randomisée, cross-over, double aveugle<br><br>- Iloprost : 2 à 4 ng/kg/min : 12 h/j ; pdt 5 j<br>- Dextran : intervalle de 3 mois<br><br>Durée de suivi : 2 à 15 mois | - Artériopathies périphériques (stade IIb-III)<br>- Artériosclérose (11)<br>- Maladie de Buerger (2) | - Ratio pression systolique cheville/bras<br>- Température cutanée<br>- Distance de marche | - Augmentation significative de la pression sanguine à la cheville (jambe controlatérale et non jambe principalement touchée) et du rapport des pressions cheville/bras<br>- Distance de marche sans douleur significativement augmentée avec l'iloprost ($p < 0,05$)<br>- Température cutanée inchangée au bout d'une semaine | - Iloprost :<br>. céphalées sévères (9),<br>. nausées (8),<br>. vomissements (6),<br>. douleurs au repos des jambes (7),<br>. diarrhée (3),<br>. douleur gastrique et thoracique (2),<br>. hypotension et collapsus (l)<br>- Dextran :<br>. céphalées (2),<br>. douleurs au repos des jambes (2) |
| 4 | 113 patients<br>. iloprost: 55<br>. *placebo* : 58<br><br>Étude contrôlée, double aveugle, multicentrique<br><br>- Iloprost: 0,5 à 2 ng/kg/min ; 6 h/j ; 2 semaines | Artériopathies périphériques avec douleurs au repos > 2 semaines et signes cliniques | - Douleur au repos<br>- Consommation d'antalgiques<br>- Distance de marche<br>- Pression systolique à la cheville (Doppler) | - Diminution des douleurs au moins 5 jours après arrêt du traitement significativement ($p < 0,05$) plus fréquente sous iloprost que sous *placebo*<br>- Pas de changement significatif des pressions Doppler<br>- Après l mois 38 % (iloprost) et 33 % (*placebo*) des patients sans douleur | Iloprost :<br>- flush facial (10 %),<br>- céphalées (9 %),<br>- nausées (3 %) |

Tableau X : Essai clinique avec l'iloprost (analogue $PGI_2$) dans la thromboangéite oblitérante

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 23 | 133 patients<br>. iloprost : 68<br>. aspirine : 65<br><br>Étude randomisée, double aveugle multicentrique<br><br>- Iloprost :<br>(0,5 à 2 ng/kg/min en IV sur 6 h<br>+<br>*placebo per os*<br><br>- Aspirine :<br>100 mg/j *per os*<br>+<br>*placebo*<br>perfusion 6 h/j<br><br>Poursuite de la dose maximale tolérée (déterminée à J3) pendant 21 à 28 jours<br><br>Durée de suivi : réévaluation 5 mois après la fin du traitement | Maladie de Buerger avec douleur de décubitus, avec ou sans trouble trophique | Évolution des douleurs, troubles trophiques, consommation d'antalgiques | - Répondeurs :<br>. Iloprost : 85 % (88 % à 6 mois)<br>. Aspirine : 17 % (21% à 6 mois)<br>$p < 0,05$<br><br>- Amputations :<br>. Iloprost : 6 %<br>. Aspirine : 18 % | - Céphalées<br>- Flush<br>- Nausées<br>- Crampes abdominales |

## 4. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est une ischémie digitale épisodique résultant d'un vasospasme. Elle est souvent associée aux connectivites telle que la sclérodermie. Il peut s'agir également, plus communément, d'un désordre primaire appelé «maladie de Raynaud».

Le phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie implique des épisodes douloureux et prolongés de vasospasme aux extrémités qui peuvent être accélérés par le froid, le stress ou un traitement. Ce tableau peut se compliquer de lésions cutanées (ulcères) voire d'une gangrène nécessitant une amputation (27).

L'activation plaquettaire peut être démontrée à la fois au repos et par refroidissement (41).

L'alprostadil a fait l'objet d'études cliniques dans cette pathologie principalement en raison de ses propriétés vasodilatatrices.

Les doses nécessaires pour obtenir une inhibition de l'activité plaquettaire seraient trop élevées et responsables d'effets indésirables néfastes telle l'hypotension. De plus, il a été suggéré une inhibition de l'agrégation des polynucléaires neutrophiles (60).

Les propriétés de l'époprosténol et de l'iloprost - vasodilatation, action anticoagulante - justifient leur utilisation au cours des phénomènes de Raynaud, notamment dans les formes secondaires à une sclérodermie

### *4.1. Difficultés méthodologiques*

La réalisation d'un essai thérapeutique, dans cette indication, est difficile en raison de :

- l'absence de fiabilité des tests tendant à évaluer la gravité du phénomène,
- la variabilité du phénomène dans le temps (variation en fonction de la saison).

Les effets indésirables (flush) liés à l'administration d'une prostaglandine rendent les études en double aveugle peu fiables. La gravité de la pathologie rend l'arrêt des autres thérapeutiques difficilement réalisable (10).

Aussi, un certain nombre d'études (non reportées ici) sont de faible effectif et réalisées en ouvert.
La possibilité d'une réponse sous placebo rend l'inclusion d'un groupe de contrôle indispensable à l'interprétation des bénéfices liés aux prostaglandines (41).

### *4.2. Alprostadil ($PGE_1$)*

Tableau XI

L'étude la plus rigoureuse menée avec l'alprostadil dans le traitement du syndrome ou de la maladie de Raynaud (56) ne montre pas de bénéfice significatif d'une perfusion sur 72 h en comparaison à une perfusion d'un *placebo* au niveau de :

- la fréquence et la sévérité des crises,
- la cicatrisation des ulcérations,
- la pression digitale systolique.

Il serait intéressant de réaliser une évaluation d'un traitement par l'alprostadil sur une durée supérieure à 72 h.

L'augmentation immédiate de la température périphérique observée durant la perfusion (53, 60) est sans doute liée à une augmentation du flux sanguin périphérique.

Le fait que cette augmentation de température se prolonge parfois, et compte-tenu de la demi-vie courte de l'alprostadil, différentes hypothèses concernant un éventuel mécanisme d'action spécifique ont été émises :

- amélioration de la revascularisation tissulaire,
- influence sur le système immunitaire en jeu dans la sclérodermie.

### *4.3. Époprosténol ($PGI_2$)*

Tableau XII

Chez des patients souffrant d'un syndrome ou d'une maladie de Raynaud, recevant de l'époprosténol, une augmentation significative de la température des doigts et des mains peut être détectée par thermographie et radiométrie (l9). La raison en est vraisemblablement l'augmentation du flux sanguin.

Les effets indésirables sont fréquents (hypotension, céphalées, flush, coliques abdominales).
La recherche de la dose maximale tolérée est souvent nécessaire, ce qui complique l'interprétation de la recherche de la posologie optimale.

Une étude contrôlée, en double-aveugle (6) montre une diminution significative de la fréquence et de la durée des crises. Cette action est liée aux propriétés vasodilatatrices et plaquettaires de l'époprosténol.

L'effet prolongé observé n'est pas lié à l'effet d'un métabolite direct (6-céto $PGF_{1\alpha}$) de l'époprosténol, car la demi-vie de ce dernier est de l'ordre de 90 minutes (10).

Tableau XI : Essais cliniques avec l'alprostadil ($PGE_1$) dans le syndrome de Raynaud

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 60 | 19 patients<br><br>Étude non contrôlée, ouverte<br><br>$PGE_1$ :<br>10 ng/kg/min :<br>- en perfusion intermittente l0 min/h sur 72 à 96 h (artère fémorale ou veine du bras)<br>- en perfusion continue<br><br>$PGI_2$<br>8 à 15 ng/kg/min en IV<br><br>Durée de suivi:<br>NR | Ischémie des extrémités : douleurs et nécrose tissulaire focale d'origines diverses (artériosclérose, Buerger, Raynaud...) | - Fréquence cardiaque<br>- Pression artérielle<br>- Température cutanée de l'orteil<br>- Douleur | - $PGE_1$ en IV discontinue : aucune réponse<br>- Autres groupes :<br>. soulagement de la douleur (10/20),<br>. cicatrisation (7/14),<br>. augmentation de la température cutanée de l'orteil si la perméabilité artères est assurée | - $PGE_1$ intra-artérielle : œdèmes, douleurs, sensibilité de la jambe perfusée<br>- $PGI_2$ : rush facial, maux de tête, palpitations, anorexie, troubles gastro-intestinaux |
| 53 | 12 patients<br><br>Étude contrôlée, simple aveugle, cross-over (*placebo*)<br><br>$PGE_1$:<br>6 à 10 ng/kg/min en 2 perfusions, séparées de 4 à 5 sem. sur 72 h<br><br>Durée de suivi :<br>14 j | Syndrome de Raynaud associé ou non à une sclérodermie systémique | - Tolérance au froid<br>- Fréquence, sévérité et durée des crises à T0, T24 et T48 h<br>- Douleur (échelle visuelle)<br>- Thermographie<br>- Température périphérique (mains, doigts) | $PGE_1$ :<br>- Tolérance au froid : inchangée<br>- Diminution de la fréquence des crises ; crises moins sévères, plus courtes<br>- Diminution de la douleur ($p < 0,05$)<br>- Augmentation significative de la température (48 h et 2 sem.) | $PGE_1$ :<br>Hypotension (1) |

NR : non renseigné

Tableau XI : Essais cliniques avec l'alprostadil (PGE1) dans le syndrome de Raynaud (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 56 | 55 patients<br>. $PGE_1$ : 27<br>. *placebo* : 28<br><br>Étude contrôlée, double aveugle<br><br>$PGE_1$ :<br>10 ng/kg/min :<br>en IV sur 72 h<br><br>Durée de suivi :<br>4 sem. | Syndrome de Raynaud primaire ou secondaire à une sclérodermie | - Fréquence des crises<br>- Sévérité des crises<br>- Pression digitale systolique en réponse à un refroidissement digital<br>- Mesure de température | - Fréquence et sévérité des crises, pression digitale : aucune différence significative<br>- Température cutanée augmentée significativement sous $PGE_1$ pendant la perfusion uniquement<br>- Cicatrisation des ulcères : pas de différence significative | - $PGE_1$ :<br>78 évènements<br>- *placebo* :<br>40 évènements<br><br>- Problèmes au site d'injection<br>- Céphalées<br>- Œdème périphérique<br>- Flush<br>- Nausées<br>- Diarrhées |

Tableau XII : Essais cliniques avec l'époprosténol ($PGI_2$) dans le syndrome de Raynaud

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 14 patients<br>. $PGI_2$ : 6<br>. *placebo* : 8<br><br>Étude contrôlée, randomisée simple aveugle<br><br>$PGI_2$ :<br>10 ng/kg/min<br>en IV sur 24 h<br><br>*Placebo*<br>1 mois après<br>$PGI_2$ (7 patients)<br><br>Durée de suivi :<br>1 mois et tous les mois pendant 8 mois | Phénomène de Raynaud sévère (plusieurs crises quotidiennes malgré un traitement) | - Fréquence des crises<br>- Critères secondaires : gène occasionnée cotée de + à +++ | $PGI_2$ :<br>- Fréquence des crises significativement diminuée ($p < 0,05$)<br>- Gène cotée en moyenne à + | $PGI_2$ :<br>- Flush (6)<br>- Hypotension (6)<br>- Nausées (6)<br>- Céphalées (3) |

Tableau XII : Essais cliniques avec l'époprosténol ($PGI_2$) dans le syndrome de Raynaud (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 19 | 25 patients<br>Étude non contrôlée<br><br>$PGI_2$ : posologie initiale en IV de 2,5 ng/kg/min ; augmentation à 5, 7,5 ou 10 ng/kg/min en fonction de la tolérance<br><br>Durée de suivi : 28 sem. | - Phénomène de Raynaud<br>- Sclérodermie | - Mesure de la température des 2 mains par thermographie et radiométrie<br>- Critères subjectifs :<br>. chaleur des mains,<br>. tolérance au froid,<br>. douleur (échelle visuelle). | - Température des mains et des doigts significativement augmentée ($p < 0,01$) :<br>. après 2 semaines : ($p < 0,05$)<br>. après 4 semaines : NS<br>- Juste après la perfusion, il est noté :<br>. une amélioration de la tolérance au froid (86 %)<br>. une sensation de mains plus chaude (80 %)<br>. une diminution de la douleur ($p < 0,05$)<br>- Durée moyenne de réponse : 8-9 semaines | $PGI_2$ :<br>- Hypotension (18)<br>- Céphalées (20)<br>- Flush facial (10)<br>- Coliques abdominales (17)<br>- Nausées (19)<br>- Vomissements (12)<br>- Diarrhées (7)<br>- Douleurs maxillaires (18) |
| 7 | 14 patients<br>. $PGI_2$ : 7<br>. *placebo* : 7<br><br>Étude contrôlée, double aveugle<br><br>$PGI_2$ : 7,5 ng/kg/min pendant 5 h<br><br>*Placebo* 1 inj./sem. pdt 3 sem.<br><br>Durée de suivi : 6 sem. | Syndrome de Raynaud chronique | - Mesure de la température digitale<br>- Fréquence et durée des crises | $PGI_2$ :<br>- Température des mains augmentée après 1 semaine Retour à la température de base après après 6 sem.<br>- Fréquence et durée des crises : diminution après 6 sem. ($p < 0,01$) | $PGI_2$ :<br>- Flush facial (7)<br>- Flush cutané (6)<br>- Céphalées (3) |

NS: non significatif

### *4.4. Iloprost (analogue $PGI_2$)* (Tableau XIII)

Une analyse rétrospective de 6 études cliniques (83) comparant l'iloprost (2 ng/kg/j, 6 à 8 h/jour, pdt 3 j), à d'autres traitements (nifédipine, naftidrofuryl, $PGI_2$) de la maladie ou du syndrome de Raynaud a montré que 50 % des patients non répondeurs aux traitements précédents ont été améliorés sous iloprost.

La comparaison à la nifédipine par voie orale (63) ne révèle pas de différence significative et offre donc des perspectives intéressantes en matière de prise en charge de la maladie de Raynaud. Cependant, 47 % des patients non répondeurs à la nifédipine sont soulagés par l'iloprost (83).

Une étude de dose (75) montre une activité équivalente d'une dose faible (0,5 ng/kg/min) par rapport à la dose standard (2 ng/kg/min) d'iloprost, avec des effets indésirables moins fréquents.

### *4.5. Conclusion*

Il n'est pas parfaitement établi que l'administration de prostaglandines procure un bénéfice clinique pour les patients souffrant d'un syndrome ou d'une maladie de Raynaud.

L'étude la plus importante (en nombre de patients recrutés) (56), concernant l'alprostadil ($PGE_1$), est négative ; la plus rigoureuse concernant l'iloprost (63) est positive.

## ■ Infarctus du myocarde, angor instable, resténose coronarienne (Tableau XIV)

L'époprosténol et l'alprostadil n'ont pas une place bien établie dans la prise en charge des patients souffrant d'un infarctus du myocarde ou d'angor instable ou de resténose coronarienne.
Ils pourraient augmenter la réponse aux agents thrombolytiques.

### 1. Infarctus du myocarde

### *1.1. Alprostadil ($PGE_1$)*

Une étude (69) associant l'alprostadil à la streptokinase dans le traitement de l'infarctus du myocarde permet de diminuer la dose et la durée du traitement par streptokinase de façon significative ($p < 0,01$).
De plus. dans 2 cas, l'administration d'alprostadil, suite à l'échec de la streptokinase, a permis la reperfusion.
L'alprostadil pourrait avoir un rôle synergique avec la streptokinase en augmentant l'efficacité thrombolytique et en réduisant l'incidence des effets indésirables liées à la dose.

### *1.2. Époprosténol ($PGI_2$)*

Une étude menée avec l'époprosténol (31) a montré une réduction de la taille de l'infarctus dans le cas de la prise en charge de patients 6 heures après le début des symptômes sans bénéfice pour ceux ayant été inclus au-delà de 6 heures.

### *1.3. Conclusion*

Malgré certains résultats positifs, l'époprosténol et l'alprostadil n'ont pas une place bien établie dans la prise en charge des patients souffrant d'un infarctus du myocarde.

Il est possible qu'ils augmentent la réponse aux agents thrombolytiques mais des études supplémentaires sont nécessaires pour affirmer le bénéfice à cette association (41).

### 2. Angor instable

Dans l'angor instable, la vasodilatation produite par les prostaglandines permettrait le contrôle des spasmes coronariens alors que leur effet d'inhibition des fonctions plaquettaires pourrait interférer avec la formation du thrombus associé à la rupture de la plaque.
Toutefois lors d'une étude contrôlée chez 27 coronariens, une perfusion de $PGI_2$ pendant 72 heures a été sans effet sur l'évolution de l'angor instable (74).

### 3. Resténose coronarienne

Le mécanisme de resténose après angioplastie coronarienne n'est pas clairement élucidé. Un phénomène d'adhésion et d'agrégation plaquettaire serait mis en jeu.

Il n'a pas été noté de réduction significative de l'apparition de resténoses coronaires après angioplastie sous l'effet d'une perfusion d'époprosténol ($PGI_2$) intracoronaire puis intra-veineuse, bien que les occlusions aiguës suivant l'angioplastie soient moins fréquentes.

## ■ Greffe hépatique et cardiaque (Tableau XV)

Si l'alprostadil semble présenter certains bénéfices cliniques (diminution des besoins en assistance rénale, des réintubations) dans les greffes cardiaques et hépatiques, des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser son utilisation dans cette indication car elle ne modifie pas la mortalité ni le nombre de retransplantations ultérieures.

Tableau XIII : Essais cliniques avec l'iloprost (analogue $PGI_2$) dans le syndrome de Raynaud

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 55 | 29 patients<br>Étude contrôlée versus *placebo*<br>Iloprost jusqu'à 2 ng/kg/min, 6 h/j pdt 3 j<br>Durée de suivi : 6 sem. | Syndrome de Raynaud secondaire à une sclérodermie | - Fréquence, durée et sévérité des crises douloureuses<br>- Cicatrisation ulcères | - Crises douloureuses améliorées :<br>. iloprost : 50 %<br>. *placebo* : 21 %<br>- Cicatrisation : pas de différence significative entre iloprost et *placebo* | Iloprost :<br>- Flush<br>- Céphalées<br>- Nausées, vomissements |
| 88 | 12 patients<br>Étude contrôlée versus *placebo*<br>Iloprost jusqu'à 3 ng/kg/min, 5 h/j pdt 3 j<br>Durée de suivi : 6 sem. | Syndrome de Raynaud | - Fréquence des crises douloureuses<br>- Cicatrisation ulcères | - Fréquence des crises améliorées :<br>. iloprost : 45 %<br>. placebo : 0 % | Iloprost :<br>- Flush<br>- Céphalées<br>- Nausées, vomissements |
| 63 | 23 patients<br>. iloprost : 12<br>. nifédipine : 11<br>Étude contrôlée, randomisée, double aveugle<br>Iloprost : 0,5 à 2 ng/kg/min 8 h/j pdt 3 j et une perfusion unique à la 8ème semaine<br>Nifédipine *per os* : 10 mg x 3/j pendant 4 sem., puis 20 mg x3/j pdt 12 sem.<br>Durée de suivi : 16 sem. | Syndrome de Raynaud associé à une sclérodermie | - Nombre, durée et sévérité des crises<br>- Nombre de lésions digitales, flux sanguin digital | - Crises (fréquence durée, sévérité) et lésions digitales diminuées de façon significative et équivalente sous iloprost et nifédipine<br>- Température des mains et flux sanguin microcirculatoire augmentés sous iloprost | - Iloprost:<br>. céphalées,<br>. nausées,<br>. vomissements réversibles (> 50 % des patients)<br>. diminution de posologie (1,5 ng/kg/min) pour 10 patients,<br>- Nifédipine:<br>. intolérance (5)<br>. arrêt pour céphalées (2) et œdème périphérique (1) |

Tableau XIII : Essais cliniques avec l'iloprost (analogue $PGI_2$) dans syndrome de Raynaud (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 75 | 55 patients<br>. iloprost faible dose : 28<br>. iloprost dose standard : 27<br><br>Étude contrôlée, randomisée, double aveugle étude de dose<br><br>Iloprost faible dose : 0,5 ng/kg/min<br>Iloprost dose standard : 2 ng/kg/min<br><br>Durée de suivi : 8 sem. | Syndrome de Raynaud associé à une connectivite ischémique | - Nombre, durée et sévérité des crises<br>- Lésions | - Crises (fréquence durée, sévérité) et nombre de lésions diminués de façon significative et équivalente | - Différence significative d'apparition d'effets indésirables (p = 0,0013) en faveur de la dose faible :<br>. dose faible : céphalées, flush<br>. dose standard : céphalées, flush, nausées, vomissements, diarrhée, crampe abdominale<br>- Réduction de posologie liée aux effets indésirables significativement supérieure avec la dose standard |

Des études récentes ont révélé que les prostaglandines joueraient un rôle important au niveau de la réponse immune :

- inhibition de la prolifération des cellules T cytotoxiques,

- inhibition de la production d'interleukine 2 par les lymphocytes (38).

Une étude sur le rejet des greffes cardiaques (38) a montré que leur fréquence est moindre chez des sujets traités par alprostadil comparativement à ceux recevant un placebo. Toutefois, sa demi-vie et ses effets indésirables en limitent l'utilisation. Cette étude ne permet pas d'affirmer la dose minimale capable d'augmenter la tolérance à la greffe.

Dans le cas de greffes hépatiques (30), un traitement par alprostadil n'entraîne pas de différence au niveau de la mortalité, ni du nombre de retransplantations ultérieures.
Par contre, des bénéfices cliniques significatifs sont observés (diminution des besoins en assistance rénale, des réintubations) accompagnés d'une diminution du coût d'une transplantation en raison d'une d'hospitalisation écourtée.

D'autres phénomènes observés *in vitro*, pourraient être impliqués dans l'effet bénéfique observé: diminution de la flexibilité de la membrane érythrocytaire, augmentation du flux sanguin hépatique, protection des hépatocytes en cultures...

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer le mécanisme d'action de l'alprostadil et optimiser son utilisation dans cette indication.

## Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension pulmonaire primitive est caractérisée par une élévation extrême de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires.

La perfusion d'époprosténol au long cours peut être bénéfique au niveau hémodynamique et symptomatique dans l'attente d'une transplantation. Il est 6 à 10 fois plus puissant que l'alprostadil.
L'iloprost possède une efficacité équivalente à celle de l'époprosténol au niveau des paramètres hémodynamiques, pour une dose moyenne inférieure.

### 1. Physiopathologie

L'hypertension pulmonaire primitive est caractérisée par une élévation extrême de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires qui entraînent finalement une défaillance du ventricule droit.

Tableau XIV : Essais cliniques dans l'infarctus du myocarde, l'angor instable, l'angioplastie coronarienne

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 69 | 14 patients<br>- Groupe A : 10<br>- Groupe B : 4<br><br>Étude non contrôlée ouverte<br><br>- Groupe A :<br>. $PGE_1$ en intracoronaire 5 ng/kg/min, augmentée en fonction de la pression systolique aortique ; maximum : 20 ng/kg/min<br>. puis Streptokinase en intracoronaire 4 à 10000 UI/min ; max : 400000 UI<br>- Groupe B :<br>. Streptokinase en intracoronaire<br>. puis $PGE_1$<br><br>Durée de suivi : 10 j | Infarctus du myocarde aigu 5 à 12 h après le début de la douleur | - Fonctions du ventricule gauche<br>- Recanalisation | - Fraction d'éjection du ventricule gauche augmentée de façon significative ($p < 0,0008$) dans les 2 groupes<br>- Index systolique augmenté de façon significative ($p < 0.02$) dans les 2 groupes<br>- Pression diastolique du ventricule gauche augmentée de façon significative ($p < 0,05$) dans les 2 groupes<br><br>- Recanalisation<br>. Groupe A: 10 /10<br>. Groupe B: 2/4 | - Bradycardie, hypotension (1) ayant nécessité une réduction de la posologie de $PGE_1$<br>- Hématome (cathétérisation) |
| 31 | 30 patients<br>- $PGI_2$ : 15<br>- *Placebo* : 15<br><br>Étude contrôlée, randomisée<br><br>$PGI_2$ IV: posologie progressive jusqu'à 4-5 ng/kg/min pdt 72 h<br><br>Durée de suivi : 30 j | Infarctus du myocarde 6 à 16 h après le début des symptômes | - Etat clinique<br>- ECG<br>- Activité enzymatique plasmatique (CKMB, LDH)<br>- Extension de l'infarctus<br>- Récidives | - Diminution significative des :<br>. CKMB ($p < 0,05$)<br>. LDH ($p = 0,05$)<br>pour les patients pris en charge dans les 6 h<br>- Extension de l'infarctus : incidence inférieure sous $PGI_2$ ($p < 0,05$)<br>- Récidives à 30 j :<br>. $PGI_2$ : 2<br>. *placebo* : 0<br>différence non significative | - Hypotension (3) ayant nécessité une réduction de posologie : 4 ng/kg/min |

Tableau XIV : Essais cliniques dans l'infarctus du myocarde, l'angor instable, l'angioplastie coronarienne (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 74 | 27 patients<br>- $PGI_2$ :<br>14<br>- *Placebo* :<br>13<br><br>Étude contrôlée randomisée double aveugle<br><br>$PGI_2$ IV : posologie progressive jusqu'à 2-5 ng/kg/min pdt 72 h<br><br>Durée de suivi : 30 j | Angor instable | - Pression artérielle<br>- Rythme cardiaque<br>- Bilan plaquettaire<br>- Clinique (angor) | - Diminution non significative de la pression artérielle avec $PGI_2$<br>- Inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant la perfusion de $PGI_2$<br>- Angor récidivant ou infarctus :<br>. $PGI_2$ : 71 %<br>. *Placebo* : 62 % | Vasodilatation |
| 43 | 270 patients<br>- $PGI_2$ :<br>l34<br>- *Placebo* :<br>136<br><br>Étude contrôlée randomisée simple aveugle<br><br>Traitement classique<br>+<br>. $PGI_2$ en intracoronaire 5 ng/kg/min augmenté à 7 ng/kg/min sur 5 min., avant et après dilatation<br>. puis 8 ng/kg/min en intra-veineux pdt 48 h<br><br>Durée de suivi : 3 mois | Angioplastie coronarienne | - Lésions angio-graphiques<br>- Incidence des resténoses | Resténose (l ou plusieurs lésions) :<br>- $PGI_2$ : 27 %<br>- *Placebo* : 32 %<br>(différence non significative) | - Flush facial<br>- Nausées ($PGI_2$ IV) |

Tableau XV : Essais cliniques avec l'alprostadil ($PGE_1$) dans les greffes

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 38 | 36 patients<br>- Groupe 1 $PGE_1$ : 12<br>- Groupe 2 Sans traitement : 24<br><br>Étude rétrospective<br><br>- $PGE_1$<br>. 28 à 64 ng/kg/min<br>. puis 14,7 à 32 ng/kg/min à partir de J5 pendant 6 à 14 j<br><br>Durée de suivi : 60 j après la transplantation | - Insuffisance ventriculaire droite après transplantation cardiaque<br>- Pression artérielle pulmonaire élevée | Fréquence des rejets après transplantation cardiaque | - Fréquence des rejets significativement ($p < 0,05$) inférieure dans le groupe 1 | - Fièvre<br>- Douleur<br>- Œdème périphérique |
| 30 | 160 patients<br>- $PGE_1$ : 78<br>- *Placebo* : 82<br><br>Étude contrôlée, double-aveugle<br><br>- $PGE_1$ posologie progressive de 10 µg/h à 40 µg/h pdt 21 j<br><br>Durée de suiv i: 180 j (post-opératoire) | Greffe hépatique | - Mortalité :<br>- Survie du greffon<br>- Morbidité : durée d'hospitalisation (y compris en USI)<br>- Complications | - Mortalité ou fréquence de retransplantation : pas de différence entre $PGE_1$ et *Placebo*<br>- Durée d'hospitalisation en USI inférieure de 40 % sous $PGE_1$ ($p = 0,05$)<br>- Nombre moyen de jours d'hospitalisation : pas de différence significative<br>- Assistance rénale inférieure ($p < 0,03$) sous $PGE_1$<br>- Fréquence des ré-opérations inférieure ($p < (0,02)$ sous $PGE_1$<br>- Incidence du rejet aigu cellulaire diminuée (non significative) | Phlébite à l'arrêt du traitement :<br>- $PGE_1$ : 9<br>- *Placebo* : 4 |

L'hypertension pulmonaire primitive est de donc de mauvais pronostic, avec un haut risque de complication.
Elle est rare et touche généralement des adultes jeunes.
Différentes hypothèses ont été émises quant à son origine: vasoconstriction pulmonaire, thrombose *in situ*, lésion endothéliale. La pathogenèse de cette maladie reste cependant inconnue (16, 33, 67).

Des perturbations dans le production de prostacycline ($PGI_2$) ont été impliquées ; toutefois, le rôle de cette dernière n'est pas clairement établi.
La médiane de survie est inférieure à 3 ans à partir du diagnostic.

Certains patients répondent favorablement aux antagonistes calciques à fortes posologies (65).

Par rapport aux autres molécules utilisées pour tester la réversibilité des résistances pulmonaires, l'alprostadil et l'époprosténol présentent l'avantage théorique d'une courte durée d'action au niveau de l'hypotension et des effets plaquettaires.

La démonstration d'une vasodilatation de la vascularisation pulmonaire pendant un test permet la sélection de sujets susceptibles de répondre favorablement au traitement vasodilatateur (85). Une étude a montré l'intérêt de l'époprosténol par rapport à l'hydralazine dans la réalisation de ce test (28).

### 2. Essais cliniques (Tableau XVI)

L'époprosténol ($PGI_2$) et l'alprostadil ($PGE_1$) sont des vasodilatateurs efficaces, produisant une diminution des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires (42, 67). Toutefois, cette vasodilatation n'est pas spécifique des poumons.

L'époprosténol est 6 à 10 fois plus puissant que l'alprostadil. De plus, il provoque une activation plaquettaire de rebond, après arrêt du traitement, moins sévère et moins prolongée que l'alprostadil (49).

La perfusion d'époprosténol au long cours peut être bénéfique au niveau hémodynamique et symptomatique dans l'attente d'une transplantation.

Certaines complications dues à des défaillances de la pompe portable peuvent survenir (3, 33, 49).

Un essai comparatif a montré que l'iloprost possède une efficacité équivalente à celle de l'époprosténol au niveau des paramètres hémodynamiques, pour une dose moyenne inférieure. Il pourrait constituer une alternative à long terme à l'époprosténol (68).

## Cardiopathies congénitales ducto-dépendantes

Les "cardiopathies ducto-dépendantes" sont des malformations cardiaques congénitales dont les manifestations cliniques apparaissent au moment de la fermeture du canal artériel au cours des premières heures de la vie.

Le traitement chirurgical de ces cardiopathies (anastomose et/ou ouverture de la voie pulmonaire) est nécessaire dès les premiers jours de vie.
La perfusion d'alprostadil permet le maintien de la perméabilité du canal artériel et assure un débit pulmonaire suffisant, autorisant ainsi la réalisation de l'acte chirurgical en semi-urgence, sur des enfants en bon état clinique.

L'efficacité des prostaglandines a complètement bouleversé le pronostic immédiat de toutes les cardiopathies où la survie est étroitement liée à un débit minimum de sang dans le canal artériel.

### 1. Physiopathologie

#### *1.1. Généralités*

Les "cardiopathies ducto-dépendantes" sont des malformations cardiaques congénitales dont les manifestations cliniques apparaissent au moment de la fermeture du canal artériel au cours des premières heures de la vie.
Les propriétés des PGE ont conduit à les utiliser dans cette indication (45, 80, 89).
Avant la naissance, le système circulatoire central du fœtus présente deux communications entre le système droit et gauche (figure 2) :
- le *foramen ovale* dans le septum interauriculaire,
- le canal artériel, petit vaisseau entre l'artère pulmonaire et l'aorte.

Ces deux communications se ferment normalement après la naissance.

#### *1.2. Rôles du canal artériel*

La principale fonction du canal artériel est la vascularisation pulmonaire à partir de l'aorte. S'il se ferme prématurément, le débit pulmonaire, et donc l'oxygénation du sang, chutent, conduisant aux conséquences liées à l'hypoxie et à l'anoxie tissulaires.

Le processus de la fermeture du canal artériel impliquerait une réduction de la formation des prostaglandines.
La perfusion de prostaglandine permet de maintenir la perméabilité du canal artériel avant son obstruction anatomique définitive.

Tableau XVI : Essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 42 | 20 patients<br><br>Étude comparative $PGE_1$ vs $PGI_2$ cross-over<br><br>Posologie progressive:<br>- $PGE_1$: 10, 30, 100 ng/kg/min<br>- $PGI_2$ : 5, 10. 25 ng/kg/min<br>une séquence avec chaque traitement (wash-out : 20 min)<br><br>Durée de suivi :<br>NR | Hypertension artérielle pulmonaire après chirurgie cardiaque chez des enfants en rythme sinusal, présentant une fonction hémodynamique stable | Paramètres hémodynamiques dont les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques | - Diminution des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques : différence non significative<br>- Equivalence établie entre :<br>. $PGE_1$ 30 ng/kg/min<br>. $PGI_2$ 5 ng/kg/min | Hypotension systémique |
| 67 | 23 patients (19 évalués)<br>- $PGI_2$ : 11<br>- Traitement conventionnel : 12<br><br>Étude contrôlée, randomisée, groupes parallèles<br><br>- $PGI_2$ (+ Warfarine et traitement en cours) en IV continue (pompe portable) (posologie adaptée à chaque patient)<br>- Thérapeutique conventionnelle : vasodilatateurs, anticoagulants, oxygène, glycosides cardiotoniques, diurétiques<br><br>Durée de suivi :<br>8 sem. | Hypertension artérielle pulmonaire primitive diagnostiquée avec les critères du National Institute of Health | Paramètres hémodynamiques dont les résistances pulmonaires | - Diminution des résistances pulmonaires sous $PGI_2$ ($p = 0,022$), aucune sans $PGI_2$<br>- Diminution de la pression artérielle pulmonaire de plus de 10 mm Hg:<br>. $PGI_2$ : 6/10<br>. sans $PGI_2$ : 1/9<br>différence non significative | - Perte de fèces<br>- Douleurs maxillaires<br>- Photosensibilité<br>- Flush<br>- Complications liées à la pompe |

Tableau XVI : Essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 68 | 12 patients<br><br>Étude ouverte, cross-over avec ordre randomisé<br><br>- Iloprost : 1,5 ng/kg/min augmentée de 1,5 ng/kg/min toutes les 15 min sous contrôles hémodynamiques<br>- PGl2 perfusion initiale de 2 ng/kg/min augmentée de 2 ng/kg/min toutes les 15 min sous contrôles hémodynamiques<br>- Ordre d'administration randomisé (au moins trois doses de chaque)<br><br>Durée de suivi : NR | Hypertension artérielle pulmonaire primitive chez des patients candidats à une transplantation cardio-pulmonaire | Paramètres hémodynamiques dont le débit cardiaque et les résistances vasculaires pulmonaires | - Diminution des résistances vasculaires pulmonaires : pas de différence significative<br>- Dose moyenne utilisée :<br>. iloprost : 3,4 ng/kg/min<br>. PGI2 : 6 ng/kg/min | - Iloprost :<br>. Céphalées (2)<br>. Nausées (1)<br>. Vomissements (1)<br>- PGI2 :<br>. Céphalées (3)<br>. Douleurs abdominales |
| 3 | 18 patients<br><br>Étude ouverte, non contrôlée, multicentrique<br><br>- PGI2 IV continue (pompe portable) 2 ng/kg/min augmenté de 2 ng/kg/min toutes les 10-15 min. dose choisie en fonction tolérance<br>- Traitement anticoagulant (warfarine)<br><br>Durée de suivi : 18 mois | Hypertension artérielle pulmonaire primitive | - Paramètres hémodynamiques<br>- Épreuve d'effort<br>- Survie | - Distance parcourue significativement supérieure à 6 et 18 mois sous PGI2<br>- Index cardiaque augmenté à 6 et 12 mois sous PGI2<br>- Pression artérielle pulmonaire et totale significativement diminuées sous PGI2<br>- Survie augmentée à 1, 2, 3 ans sous PGI2 | PGI2<br>- Hypotension : > 40 %<br>- Augmentation du rythme cardiaque : > 40 %<br>- Nausées, vomissements<br>- Céphalées sévères<br>- Épisodes septiques liés à l'utilisation de la pompe (7)<br>- Décès (2) |

### *1.3. Cas du nouveau-né normal*

Chez le nouveau-né normal, le canal artériel est fonctionnellement perméable durant 10 à 15 heures après la naissance. Après la période néonatale d'adaptation cardiovasculaire (fermeture du *foramen ovale* et du canal artériel entre le l0ème et 21ème jour, et diminution des résistances vasculaires pulmonaires), les circulations systémique et pulmonaire sont complètement séparées, et toutes les pressions cardiaques droites sont inférieures aux pressions correspondantes du cœur gauche.

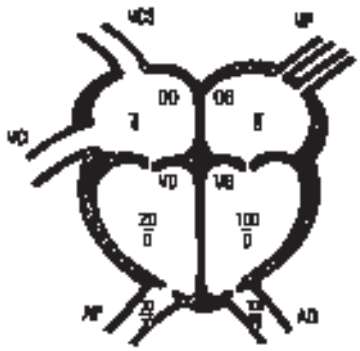


Figure 2 : circulation normale et pressions cardiaques droites et gauches correspondantes.
Saturation du sang des cavités droites : 75 % ; saturation du sang des cavités gauches : 95 % ; VCI : veine cave inférieure ; AO : aorte ; AP : artère pulmonaire ; VP : veines pulmonaires ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ; OD : oreillette droite ; VD : ventricule droit ; VCS : veine cave supérieure.

### *1.4. Cas du nouveau-né souffrant d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante*

La survie du nouveau-né souffrant à la naissance d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante dépend de la persistance d'un shunt ductal, assurant un débit pulmonaire ou circulatoire suffisant.

### *1.5. Les différentes cardiopathies congénitales ducto-dépendantes*

Il existe deux catégories de cardiopathies congénitales ducto-dépendantes : celles liées à un obstacle droit et celles résultant d'un obstacle gauche.

*** Dans les cardiopathies par obstacle droit (ou cardiopathies cyanosantes)**, où l'éjection ventriculaire droite de sang veineux est gênée, la circulation pulmonaire peut être maintenue par l'établissement d'un shunt droite-gauche, qui peut être notamment le canal artériel : celui-ci permet le passage de sang de l'aorte vers l'artère pulmonaire. La circulation pulmonaire est donc assurée, en partie ou totalement, par l'aorte.

Ces malformations regroupent:

- les atrésies pulmonaires,

- certaines formes sévères de tétralogie de Fallot ou de sténose pulmonaire,

- l'atrésie tricuspide et d'autres malformations plus ou moins complexes, comportant un obstacle à l'éjection pulmonaire.

Les nouveaux-nés souffrant de ces malformations sont toujours cyanosés car la vascularisation pulmonaire est toujours diminuée. Le volume de sang oxygéné atteignant la circulation systémique est toujours insuffisant.

Le traitement chirurgical de ces cardiopathies (anastomose et/ou ouverture de la voie pulmonaire) est nécessaire dès les premiers jours de vie.
La perfusion d'alprostadil permet le maintien de la perméabilité du canal artériel et assure un débit pulmonaire suffisant, autorisant ainsi la réalisation de l'acte chirurgical en semi-urgence, sur des enfants en bon état clinique.

*** Dans les obstacles sévères du cœur gauche**, où l'éjection ventriculaire gauche de sang artériel oxygéné est gênée, la circulation systémique peut être maintenue par l'établissement d'un shunt gauche-droite, qui peut être notamment le canal artériel ; celui-ci permet le passage du sang de l'artère pulmonaire vers la circulation systémique.

Ces malformations regroupent :

- les interruptions de l'arc aortique,

- les coarctations juxta-ductales,

- les sténoses aortiques sévères.

Les nouveaux-nés souffrant de ces malformations sont en insuffisance cardiaque voire en collapsus cardio-vasculaire. Une partie, ou la totalité des pouls, est mal perçue.
La perfusion d'alprostadil permet le maintien de la perméabilité du canal artériel et rétablit la situation hémodynamique jusqu'à l'intervention chirurgicale ; la réanimation post-opératoire est facilitée par la diminution des complications viscérales, liées à l'hypodébit (80).

## *2. Essais cliniques*

Tableau XVII

Le site d'injection de l'alprostadil semble jouer un rôle dans la survenue de ses effets indésirables (augmentation de la température, convulsions, excitabilité). La concentration d'alprostadil atteignant le cerveau est probablement moindre après une administration aortique qui permet d'amener la plus grande partie du principe actif au niveau du canal artériel ainsi qu'une inactivation rapide de la fraction circulante (32).

Tableau XVII : Essais cliniques dans les cardiopathies congénitales ducto-dépendantes

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 492 patients<br>- Groupe 1 : 385 cyanosés<br>- Groupe 2 : 107 cyanosés<br><br>Étude non contrôlée ouverte, multicentrique<br><br>Groupe 1 et 2 : $PGE_1$ en intra-artériel ou en IV 0,02 à 0,5 ng/kg/min | - Cardiopathie congénitale cyanosante : débit sanguin non pulmonaire diminué<br>- Cardiopathie congénitale non cyanosante : débit sanguin systémique diminué | - Groupe 1 : évolution de la $PaO_2$<br>- Groupe 2 : évolution de $PaO_2$, pouls fémoraux, pH artériel | - Groupe 1 : augmentation significative de la PaO2 ($p<0,01$), pas de différence significative entre les modes d'administration, le sexe, l'âge maternel, et la PaCO2 préalable<br>- Groupe 2: amélioration dans 80 % des cas<br>- Temps de réponse : 30 min (Groupe 1) | NR |
| 15 | 16 patients<br><br>Étude rétrospective (5 ans), contrôlée, ouverte<br><br>$PGE_1$ en perfusion IV continue à 0,05 µg/kg/min (0,01 µg/kg/min dans un cas) + traitement symptomatique | Défaillance cardiaque globale : coarctation aortique isolée ou associée à non un shunt intra-cardiaque | - Qualité des pouls fémoraux et du gradient tensionnel entre le membre supérieur droit et le membre inférieur<br>- Aspect échocardiographique du canal artériel et de la coarctation aortique<br>- Aspect anatomique peropératoire | - Amélioration de l'insuffisance cardiaque<br>- Rétablissement de la pulsabilité en aval de la coarctation (7)<br>- Élargissement du canal artériel (15) | Aucun |
| 32 | 10 patients<br><br>Étude ouverte<br><br>$PGE_1$ en perfusion IV continue à :<br>- 0,1 µg/kg/min : 6<br>- 0,05 µg/kg/min : 4<br>dans l'aorte descendante | Atrésie pulmonaire en attente de chirurgie | - pH artériel<br>- PaO2<br>- Taille du canal artériel | - Augmentation significative ($p <0,01$) de la PaO2<br>- Augmentation significative ($p < 0,01$) du diamètre du canal artériel | - Flush facial unilatéral (mauvaise position du cathéter)<br>- Meilleure tolérance en cas d'administration intra-aortique |

Tableau XVII : Essais cliniques dans les cardiopathies congénitales ducto-dépendantes (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 59 | 34 patients<br><br>Étude rétrospective, ouverte<br><br>- $PGE_1$ (28) : 0,1 pg/kg/min<br>- $PGI_2$ (8) : 0,4 µg/kg/min en intra-veineux ou en intra-artériel | - Groupe 1 (26) : atrésie pulmonaire, sténose pulmonaire<br>- Groupe 2 (4) transposition des gros vaisseaux<br>- Groupe 3 (4) : coarctation, atrésie tricuspide | - $PaO_2$<br>- PA systémique | - Groupe 1 :<br>. augmentation de la PaO2 pdt la perfusion : 14/26<br>. pas de différence significative de la $PaO_2$ entre $PGE_1$, $PGI_2$ et la voie d'administration<br>- Groupe 2 : augmentation de la $PaO_2$ : 2/4<br>- Groupe 3 : effectif trop faible | - Fièvre<br>- Apnée<br>- Bradycardie<br>- Flush cutané<br>- Contraction musculaire |

La sensibilité maximale du canal artériel aux prostaglandines est à relier à la $PaO_2$ : il existe peu de chances de réponse si sa valeur est normale (80 à 100 mm Hg) (59).

Chez les enfants d'âge supérieur à 4 jours et dont la $PaO_2$ est supérieure à 30 mm Hg, l'alprostadil doit être utilisé avec précaution car beaucoup ne sont pas répondeurs.
Pour les enfants d'âge inférieur à 4 jours et dont la $PaO_2$ est inférieure à 30 mm Hg, il est indiqué à la posologie initiale de 0,05 µg/kg/min (26).
La réponse moindre après l'âge de 4 jours suggère que la fermeture anatomique du canal artériel est presque complète ou qu'il y a une fermeture fonctionnelle irréversible.

L'efficacité des prostaglandines notamment de l'alprostadil sur le maintien de la perméabilité ductale est maintenant bien établie et a complètement bouleversé le pronostic immédiat de toutes les cardiopathies où la survie est étroitement liée à un débit minimum de sang dans le canal artériel.
Il permet la prise en charge médicale avant, durant et parfois après la chirurgie palliative ou corrective chez des enfants souffrant d'une cardiopathie ducto-dépendante cyanosante et dans tous les cas où l'état circulatoire est altéré.
Il permet d'augmenter la circulation systémique chez des enfants présentant une interruption de la crosse aortique ou une coarctation (22, 26).

Il faut remarquer que les études réalisées sont en ouvert, et que les effets des prostaglandines ont été comparés avec l'expérience préalable des investigateurs plutôt qu'avec un groupe contrôle recevant un placebo ou une autre thérapeutique.
De plus, le nombre de patients inclus est faible: toutefois, compte-tenu des schémas thérapeutiques dans ces pathologies, il est improbable qu'un essai contrôlé puisse être mené.

## Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA)

Tableau XVIII

Le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) se définit comme une défaillance respiratoire avec insuffisance respiratoire et hypoxémie menaçant le pronostic vital, associées à différentes lésions pulmonaires et multiviscérales.
L'administration précoce d'alprostadil ne réduit pas significativement l'incidence des défaillances respiratoires mais aurait un effet bénéfique dans la prévention et le traitement des défaillances multiviscérales.

Le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) se définit comme une défaillance respiratoire avec insuffisance respiratoire et hypoxémie menaçant le pronostic vital, associées à différentes lésions pulmonaires.

Il peut être déclenché par différents processus aigus qui lèsent directement ou indirectement les poumons (pneumonies primitives bactériennes ou virales, inhalation du contenu gastrique, traumatisme thoracique, choc, brûlures, noyade...).

Tableau XVIII : Essais cliniques dans le Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 64 | 9 patients<br><br>Étude non contrôlée<br><br>$PGI_2$ en perfusion<br>12,5 - 35 ng/kg/min<br><br>Durée de suivi :<br>NR | Hypertension pulmonaire au cours d'un SDRA | - Pression artérielle pulmonaire<br>- Index cardiaque<br>- Rapport ventilation/ perfusion | - Diminution significative de la pression artérielle pulmonaire ($p < 0,001$) et de la pression capillaire pulmonaire ($p < 0,01$)<br>- Augmentation significative du débit cardiaque ($p < (0,001$)<br>- Détérioration du rapport ventilation/ perfusion sans modification de la $PaO_2$ | NR |
| 70 | 15 patients<br><br>- Étude initiale en ouvert :<br>6 patients<br><br>- Étude contrôlée, randomisée, en aveugle *versus placebo* :<br>9 patients<br><br>$PGE_1$ à doses croissantes toutes les 30 minutes :<br>5 à 30 ng/kg/min pdt 48 à 72 h<br><br>Durée de suivi :<br>NR | SDRA (choc septique ou chirurgie) | - Pression artérielle pulmonaire<br>- Résistances vasculaires systémiques et pulmonaires<br>- Débit cardiaque<br>- $PaO_2$<br>- Libération d'oxygène<br>- Consommation d'oxygène | - Diminution significative de la pression artérielle pulmonaire, des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires dans le groupe $PGE_1$ ($p < 0,05$)<br>- Augmentation significative du débit cardiaque, de la $PaO_2$, de la libération et consommation d'oxygène dans le groupe $PGE_1$ ($p < 0,05$) | Hypotension |

Tableau XVIII : Essais cliniques dans le Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 79, | 48 patients<br>*Placebo* : 25<br>$PGE_1$ : 23<br><br>Étude contrôlée, double aveugle<br><br>$PGE_1$ :<br>en continu<br>30 ng/kg/min<br><br>Durée de suivi :<br>10 j | - Patients traumatisés<br>- Ventilation mécanique<br>- Cathéter central veineux | - Incidence des défaillances respiratoires sévères<br>- Mortalité<br>- Activité suppressive sur la production de superoxyde dismutase par les neutrophiles | - Défaillances respiratoires sévères inférieures dans le groupe traité :<br>13 % / 32 %<br>différence significative<br>- Mortalité :<br>différence non significative<br>- Diminution significative de la production de superoxyde dismutase ($p < 0,04$) dans le groupe $PGE_1$ | NR |
| 71 | 146 patients<br>*Placebo* : 74<br>$PGE_1$ : 72<br><br>Étude contrôlée, randomisée, double aveugle, multicentrique<br><br>- $PGE_1$:<br>5 à 30 ng/kg/min<br>- *Placebo* IV<br>pdt 7 jours<br><br>Durée de suivi :<br>NR | SDRA<br>(choc septique, post-chirurgical ou traumatisés) | - Paramètres de l'homéostasie : fonction cardiaque systémique, pulmonaire, rénale et hépatique,<br>- Mortalité à J30 | - Diminution significative ($p < 0,05$) de :<br>. la pression artérielle,<br>. la pression artérielle pulmonaire,<br>. des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires,<br>. la bilirubine,<br>. la TGO<br>dans le groupe $PGE_1$<br>- Augmentation significative ($p < 0,05$) de :<br>. l'index cardiaque,<br>. l'index systolique,<br>. l'index de libération d'oxygène,<br>. du taux de leucocytes<br>dans le groupe $PGE_1$<br>- Numération plaquettaire :<br>différence non significative<br>- Créatinine :<br>différence non significative<br>- Mortalité à J30 :<br>différence non significative | NR |

TGO : transaminase glutamique-oxaloacétique

Il apparaît 24 à 48 heures après l'agression ou la maladie initiale, et débute par une dyspnée souvent accompagnée d'une tachypnée superficielle.

L'activation plaquettaire et l'agrégation au niveau de la microvascularisation pulmonaire sont une caractéristique du SDRA.
L'augmentation de production des prostanoïdes, qui a été démontrée après une lésion pulmonaire, peut avoir un rôle physiopathologique dans le développement du SDRA. Il est possible que certains prostanoïdes tel que le thromboxane soient médiateurs de la vasoconstriction pulmonaire et des lésions pulmonaires.

L'administration d'alprostadil peut avoir des effets bénéfiques sur la vascularisation pulmonaire en diminuant les taux de thromboxane ou en s'opposant aux effets du thromboxane en excès (70).

L'administration précoce d'alprostadil ne réduit pas significativement l'incidence des défaillances respiratoires pour les patients traumatisés à haut risque (79).

Un essai contrôlé (71 ) révèle que le traitement par alprostadil augmente les performances hémodynamiques et la fonction hépatique ce qui suggérerait un rôle thérapeutique dans la prévention et le traitement des défaillances multiviscérales.
Par contre, ces effets sont temporaires et limités à l'administration.

Le rôle thérapeutique de l'alprostadil doit donc être réévalué pour déterminer une posologie optimale, ses indications hémodynamiques, et clarifier ses effets sur les dysfonctionnements hépatique, rénal et hématologique.

## Circulation extracorporelle et hémodialyse

Tableau XIX

L'époprosténol ($PGI_2$) et ses dérivés présentent l'intérêt d'inhiber l'interaction entre les plaquettes et les surfaces synthétiques mais ont l'inconvénient d'être fortement vaso-actifs et hypotenseurs.

### 1. Généralités

La chirurgie cardiovasculaire avec circulation extra-corporelle (CEC) est souvent à l'origine de saignements importants. L'activation du système de coagulation a pour conséquence une thrombopénie par adhésion et agrégation plaquettaire sur le circuit de CEC, une thrombopathie et une diminution des facteurs de la coagulation.

Un composé capable d'inhiber l'interaction entre les plaquettes et les surfaces synthétiques constituerait un apport thérapeutique essentiel pour réduire le risque hémorragique lors des CEC. L'intérêt des prostaglandines a été évalué dans cette indication.

### 2. Alprostadil (pas de renseignement)

### 3. Époprosténol et iloprost

L'époprosténol ($PGI_2$) et ses dérivés présentent l'inconvénient d'être fortement vaso-actifs et hypotenseurs.

#### *3.1. Époprosténol ($PGI_2$)*

L'instabilité chimique de l'époprosténol et la survenue d'effets indésirables sévères limite son utilisation dans l'hémodialyse, en cas de contre-indication à l'héparine.
Les patients traités par l'époprosténol présentent un risque supérieur de coagulation, imposant l'arrêt prématuré de l'hémodialyse (11).

#### *3.2. Iloprost (analogue $PGI_2$)*

Des études menées avec l'iloprost n'ont pas montré de bénéfice notable en terme de pertes sanguines ou déficits neurologiques pendant la CEC (54, 84).
Le risque de complications hémodynamiques limite l'action bénéfique potentielle.
Les bénéfices cliniques de l'iloprost en routine dans les CEC restent donc à démontrer.

## Thrombopénies induites par l'héparine

L'iloprost peut être associé à une héparinothérapie standard en cas de thrombopénie induite par l'héparine car il inhibe l'agrégation des plaquettes lors de la réintroduction de l'héparine.

L'utilisation d'analogue de la $PGI_2$ est d'un grand intérêt dans les thrombopénies induites par l'héparine.
L'iloprost permet de réaliser des interventions chirurgicales en empêchant l'agrégation des plaquettes lors de la réintroduction de l'héparine.
Il stimule l'adényl-cyclase et bloque l'activation plaquettaire par tous les facteurs y compris les immunoglobulines anti-héparine. Le caractère immédiatement réversible de son action permet aux plaquettes de retrouver leur fonction hémostatique dès l'arrêt de la perfusion.
Les résultats (40) incitent à l'utilisation de l'iloprost dans les cas où la thrombopénie est un problème clinique. Dans cette situation, il permet de réaliser, en association avec l'héparine standard, l'intervention sans complication.

Tableau XIX : Essais cliniques dans la circulation extra-corporelle et l'hémodialyse

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 30 patients<br>- Héparine : 15<br>- $PGI_2$ : 15<br>638 dialyses<br><br>Étude contrôlée, ouverte, 3 centres<br><br>- Héparine (variable en fonction du centre) dose moyenne : 5895 ± 1364 UI<br>- PGI2 pendant la dialyse : 4 ng/kg/min<br><br>Durée de suivi : 2 mois | Hémodialysés chroniques | - Paramètres biochimiques d'efficacité de la dialyse (créatinine, potassium)<br>- Perte de volume moyen par fibre<br>- Effets secondaires pendant la dialyse | - Paramètres biochimiques : différence non significative<br>- Perte de volume moyen par fibre supérieure avec $PGI_2$ : différence non significative | - Héparine :<br>. 3 dialyses interrompues,<br>. hypotension (68/374),<br>. crampes (23/374)<br>- $PGI_2$ :<br>. 13 dialyses interrompues (coagulation, effets indésirables)<br>. hypotension (160/325),<br>. céphalées,<br>. nausées |
| 40 | 11 patients<br><br>Étude non comparative, ouverte<br><br>Iloprost injecté 15 min avant l'administration d'héparine puis après celle de protamine<br>. 10 à 48 ng/kg/min en fonction de la prévention de l'activation plaquettaire<br>. puis 6 ng/kg/min en fin de séance | - Thrombocytopénie induite à l'héparine<br>- Chirurgie cardio-vasculaire | - Tests activation/ agrégation plaquettaire<br>- Numération plaquettaire<br>- Décès | - Aucune agrégation plaquettaire spontanée ou induite à l'héparine<br>- Activation plaquettaire induite à l'ADP préservée<br>- Temps de saignement post-opératoire inchangé<br>- Taux plasmatiques de facteur plaquettaire et de β-thromboglobuline augmentés<br>- Aucun décès imputable à l'héparine<br>- Numération plaquettaire inchangée | Hypotension |

Tableau XIX : Essais cliniques dans la circulation extra-corporelle et l'hémodialyse (suite)

| Réf | Protocole | Critères d'inclusion | Critères d'évaluation | Résultats | Effets indésirables |
|---|---|---|---|---|---|
| 54 | 30 patients<br>- Iloprost : 15<br>- *Placebo* : 15<br><br>Étude contrôlée, randomisée, double aveugle<br><br>Iloprost : posologie progressive 3 à 12 ng/kg/min délai minimum 35 min entre le début de la perfusion et le début de la CEC<br><br>Durée de suivi : 5 j | - Chirurgie cardiaque ou vasculaire<br>- Âge<br>- Bilan hémostase<br>- Temps de CEC (au minimum 1 h) | - Numération plaquettaire<br>- Inhibition de l'agrégation plaquettaire | - Numération plaquettaire plus élevée 20 min après la CEC et en post-opératoire : différence non significative<br>- Agrégabilité plaquettaire au collagène statistiquement supérieure avec l'iloprost ($p < 0,01$)<br>Pertes sanguines et degré d'hémorragie post-opératoire : différence non significative | - Hypotension (2)<br>- Vasodilatation cutanée (1) ayant entraîné l'arrêt de la perfusion |
| 84 | 145 patients<br>- Iloprost : 75<br>- *Placebo* : 70<br><br>Étude contrôlée, randomisée<br><br>Iloprost IV 10 ng/kg/min durant la CEC<br><br>Durée de suivi : 6 mois | CEC lors d'un pontage coronarien | - Numération plaquettaire<br>- Agrégation plaquettaire<br>- Paramètres hémodynamiques et<br>- Déficits neurologiques | - Diminution significative du taux de plaquettes sous iloprost ($p = 0,009$) à la fin de la CEC $p= 0,00$(02, 2 h après l'opération<br>- Réduction significative des besoins transfusionnels sous iloprost ($p = 0,012$) mais pas des pertes sanguines<br>- Paramètres hémodynamiques : différence non significative<br>- Déficits neurologiques : différence non significative | NR |

# EFFETS INDÉSIRABLES

L'alprostadil présente des effets indésirables cardiovasculaires (rush par vasodilatation localisée, bradycardie, hypotension, tachycardie, arrêt cardiaque, œdème).

L'époprosténol présente de nombreux effets indésirables qui en limitent l'emploi : fréquentes bouffées vasomotrices de la face, troubles gastro-intestinaux, céphalées, douleurs maxillaires, sécheresse buccale, rougeurs au point d'injection, douleur et oppression thoracique

Avec l'iloprost, les effets indésirables les plus fréquents sont les flush faciaux, les céphalées et une légère diminution de la pression artérielle.

## Alprostadil ($PGE_1$)

### 1. Mortalité

Lors d'étude conduite aux États-Unis sur 492 enfants (26) aucun décès n'a été imputé aux prostaglandines (80, 89).

### 2. Effets cardiovasculaires

Le plus souvent, il est observé des incidents cardiovasculaires, de type (80, 89) :

- rush par vasodilatation localisée (10 %),
- bradycardie (6,7 %),
- hypotension (3,9 %),
- tachycardie (2,8 %),
- arrêt cardiaque (1,1 %),
- œdème (1,1 %).

### 3. Hyperthermie

La température centrale a tendance à s'élever durant le traitement mais cette hyperthermie est rarement menaçante.

### 4. Effets respiratoires

Les incidents respiratoires (apnée, hypoventilation) menacent surtout les prématurés pesant moins de 2 kg ayant une cardiopathie cyanogène.

### 5. Autres effets indésirables

Il peut être observé des perturbations au niveau :

- du système digestif : diarrhée (1,6 % ) ;
- hématologique : CIVD (1,1 %) ;
- métabolique : hypokaliémie (1,1 %).

Des manifestations osseuses réversibles, à type d'hyperostose corticale sur les os longs, ont été rapportées lors de traitements supérieurs à douze jours.

## Époprosténol ($PGI_2$)

Des bouffées vasomotrices de la face sont fréquemment observées (89).

Ont également été rapportés, avec une fréquence variable :

- des troubles gastro-intestinaux,
- des céphalées,
- des douleurs maxillaires,
- une sécheresse buccale,
- des rougeurs au point d'injection,
- une douleur et une oppression thoracique.

Chez le volontaire sain, à des doses supérieures à 5 ng/kg/min., les symptômes suivants ont été observés : bradycardie accompagnée de pâleur, nausées, sueurs et parfois douleur abdominale et hypotension orthostatique.

Lors d'une perfusion de 30 ng/kg/min chez des volontaires sains, une bradycardie et une hypotension sévère ont été observées.

Ces effets en limite l'emploi.

## Iloprost (analogue $PGI_2$)

Les effets indésirables les plus fréquents sont les flush faciaux, les céphalées et une légère diminution de la pression artérielle (89).

Ces effets sont liés à l'activité thérapeutique de l'iloprost et, dans la mesure où ils sont tolérables par le patient, ils ne doivent pas être à l'origine d'une réduction de dose.
En revanche, si des céphalées plus violentes et/ou des nausées surviennent, une réduction de dose s'impose, de un ou deux paliers en amont.
L'apparition de vomissements, de crampes abdominales, d'une chute significative et durable de la pression artérielle, de tachycardie, de nausées et de vomissements impose l'arrêt immédiat du traitement jusqu'à disparition totale des symptômes. La perfusion pourra ensuite être reprise à la moitié du dosage initial.

# RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

## Indications (retenues dans l'AMM ou l'ATU

L'alprostadil est indiqué dans le maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante.

L'utilisation retenue par l'ATU pour l'époprosténol en France est principalement l'hypertension pulmonaire primitive ou secondaire.

L'iloprost est indiqué dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger).

### 1. Alprostadil ($PGE_1$) (AMM)

L'alprostadil est indiqué dans le maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante, notamment :
- pour les obstacles droits :

. stéatose ou atrésie pulmonaire,

. atrésie tricuspide,

. tétralogie de Fallot,

. transposition des gros vaisseaux,

- pour les obstacles gauches :

. coarctation de l'aorte,

. interruption de la crosse de l'aorte,

. transposition des gros vaisseaux avec septum interventriculaire intact.

Les indications sont donc très larges au cours des urgences cardiologiques néo-natales.

Ce traitement doit être entrepris avant même le transfert en milieu spécialisé :

- lors des défaillances cardiaques néo-natales avec pouls mal perçus ou asymétriques,

- lors des cardiopathies cyanogènes, avec hypoxie importante et hypovascularisation pulmonaire (80).

### 2. Époprosténol ($PGI_2$) (ATU)

L'époprosténol est indiqué en Grande Bretagne, en remplacement de l'héparine lors d'hémodialyse, notamment lorsqu'il existe un risque hémorragique important lié à l'héparine.

L'utilisation retenue pour l'ATU en France est principalement l'hypertension pulmonaire primitive ou secondaire.

### 3. Iloprost (analogue $PGI_2$) (AMM)

L'iloprost est indiqué dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger) dans les cas où la revascularisation n'est pas indiquée.

## Contre-indications

### 1. Alprostadil ($PGE_1$)

Il n'en existe aucune dans l'état actuel des connaissances

### 2. Époprosténol ($PGI_2$)

Il n'en existe aucune dans l'état actuel des connaissances.

### 3. Iloprost (analogue $PGI_2$)

L'iloprost est contre- indiqué :

- dans les affections où le risque hémorragique peut être accru à cause des effets de l'iloprost sur les plaquettes (par exemple : ulcère gastrique ou duodénal en évolution, traumatisme et hémorragie intracrânienne),

- dans les troubles coronariens sévères ou l'angor instable, l'infarctus du myocarde dans les six mois précédants son administration, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (classification NYHA II à IV), les arythmies pathologiques, et la suspicion d'œdème pulmonaire,

- en cas hypersensibilité à l'iloprost,

- chez la femme enceinte ou allaitante.

## Précautions d'emploi

### 1. Alprostadil ($PGE_1$)

- Une étude suggère que l'administration d'alprostadil provoque un affaiblissement de la paroi du *ductus arteriosius* rendant possible une fragilisation vasculaire. Il peut y avoir également une diminution de la musculature de l'artère pulmonaire après des perfusions prolongées, lesquelles peuvent être la cause de problème lors de l'intervention chirurgicale.

- La pression artérielle doit être contrôlée périodiquement par un cathéter placé dans l'artère ombilicale ou par Doppler.

En cas de chute importante de la tension artérielle, le débit de la perfusion doit être réduit immédiatement.

- L'alprostadil doit être utilisé avec précaution chez les nouveau-nés à risque hémorragique.

- L'alprostadil ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés souffrant d'insuffisance respiratoire (maladie des membranes hyalines).

### 2. Époprosténol (PGI2)

- L'époprosténol est un vasodilatateur puissant. Les effets cardiovasculaires survenants lors de la perfusion disparaissent 30 min. après arrêt du traitement.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être étroitement surveillées au cours du traitement ; tachycardie, bradycardie, hypotension peuvent survenir lors de la perfusion.

Les effets sur la fréquence cardiaque peuvent être masqués lors de l'utilisation concomitante de médicaments affectant les réflexes cardiovasculaires. En cas d'hypotension artérielle importante, il faut diminuer la dose ou arrêter la perfusion. Les effets hypotenseurs peuvent être majorés par l'utilisation de certains tampons acétate dans le bain de dialyse. Dans quelques cas, il peut se produire une coagulation dans le circuit de dialyse imposant l'arrêt prématuré de celle-ci.

- Bien que des complications hémorragiques n'aient jamais été observées sous époprosténol, il doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant des risques hémorragiques spontanés ou secondaires.

- Lors de la perfusion d'époprosténol, des élévations de glycémies ont été rapportées.

- En raison du pH élevé de la solution diluée, toute extravasation lors de la perfusion risque d'entraîner une nécrose tissulaire.

- Pendant la grossesse, en l'absence de données, l'utilisation d'époprosténol est à réserver aux cas de nécessité absolue.

### 3. Iloprost (analogue PGI2)

- Il ne faut pas retarder le recours à la chirurgie chez les patients nécessitant une amputation urgente (par exemple en cas de gangrène infectée).

- Chez les patients ayant une pression artérielle basse, il faut utiliser l'iloprost avec précaution afin d'éviter une majoration de l'hypotension, et penser à la possibilité d'une hypotension orthostatique chez les patients passant en orthostatisme à la fin de la perfusion.

- L'iloprost ne doit être utilisé que dilué et pour éviter toute possibilité d'incompatibilité, aucun autre produit ne doit être ajouté à la perfusion.

- La perfusion paraveineuse non diluée peut entraîner des modifications locales au point d'injection.

## Mises en garde

### 1. Alprostadil (PGE1)

Des manifestations osseuses à type d'hyperostose, réversibles après l'arrêt du traitement, ayant été rapportées chez l'animal et l'enfant lors de traitements supérieurs à douze jours, toute perfusion durant plus de sept jours est à éviter.

### 2. Iloprost (analogue PGI2)

L'ingestion et le contact avec les muqueuses doivent être évités. En cas de contact avec la peau, l'alprostadil peut induire un érythème indolore, mais prolongé. Il faut alors laver abondamment et immédiatement la partie de la peau touchée avec de l'eau ou une solution physiologique.

## Interactions médicamenteuses

### 1. Alprostadil (PGE1)

Aucune interaction n'a été rapportée.

### 2. Époprosténol (PGI2)

Il convient d'assurer une surveillance particulière, compte tenu de l'effet potentialisateur avec l'époprosténol, en cas d'association avec l'héparine et tout autre anticoagulant et avec des substances vasodilatatrices.

### 3. Iloprost (analogue PGI2)

- L'iloprost inhibant l'agrégation plaquettaire, l'administration concomitante d'héparine ou d'autres anticoagulants type antivitamine K augmente théoriquement le risque hémorragique.

- Il existe une interaction de type additive ou potentialisatrice sur les fonctions plaquettaires avec les autres inhibiteurs de la fonction plaquettaire (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de la phosphodiestérase).

## Surdosage

### 1. Alprostadil (PGE1)

Aucun cas de surdosage n'a été décrit.

### 2. Époprosténol (PGI2)

Il existe un risque majeur d'hypotension en cas de surdosage. La conduite à tenir est de diminuer ou d'arrêter la perfusion.

### 3. Iloprost (analogue PGI2)

En cas de surdosage, il est observé : un flush facial intense, des céphalées sévères, des douleurs des mains et du dos, une réaction vagale avec une pâleur brutale, un accès de sueur, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales à type de crampes, des diarrhées, une chute ou une augmentation de la pression artérielle, une tachycardie ou une bradycardie.

Dans l'éventualité de la survenue d'une ischémie myocardique, l'administration de 125 mg d'aminophylline IV s'est révélée être une mesure efficace.

## Posologie et mode d'administration

### l. Alprostadil (PGE1)

#### *1.1. Voie d'administration*

Il ne faut jamais administrer l' alprostadil par voie intraveineuse directe. Une dilution préalable de la spécialité PROSTINE VR est obligatoire (80, 86).

La voie d'administration recommandée est une perfusion IV dans une grosse veine.
L'utilisation d'un cathéter dont l'embout est placé en regard de l'abouchement du canal artériel, par l'intermédiaire de l'artère ombilicale, est également envisageable.

#### *1.2. Posologie*

- La posologie initiale d'alprostadil est de 0,1 µg/kg/min) (80, 86).

Lorsqu'une réponse est obtenue (augmentation de la PaO2 dans les obstacles droits, de la pression artérielle systémique et du pH sanguin dans les obstacles gauches), il convient de réduire le débit de perfusion afin d'administrer la posologie minimale permettant le maintien d'une réponse thérapeutique.
Ainsi, le débit de perfusion peut être réduit de 0,1 à 0,05 puis 0,025 et 0,01 µg/kg/min.
Si la réponse obtenue à la posologie de 0,01 µg/kg/min est insuffisante, le débit peut être réaugmenté jusqu'à 0,4 µg/kg/min, bien que, en général, des débits de perfusion plus élevés ne produisent pas d'effets plus marqués.

- La perfusion sera poursuivie jusqu'à ce que l'acte chirurgical puisse être réalisé, ce qui n'est, en général, qu'une question d'heures.

- L'alprostadil est recommandé chez des enfants âgés de moins de 10 jours. Des exceptions peuvent être envisagées si l'utilisation d'un tel traitement apparaît justifiée aux yeux du médecin utilisateur.

#### *1.3. Mode d 'emploi*

Diluer 1 ml de solution injectable de PROSTINE VR (500 µg d'alprostadil) dans une solution isotonique stérile de chlorure de sodium ou de glucose.
La dilution et le débit de perfusion pour apporter 0,1 µg/kg/min se font selon le tableau ci-dessous :

| Volume (ml) pour diluer 500 µg d'alprostadil | Concentration approximative obtenue | Débit de perfusion (ml/kg/min) |
|---|---|---|
| 250 | 2 | 0,05 |
| 100 | 5 | 0,02 |
| 50 | 10 | 0,01 |
| 25 | 20 | 0,005 |

#### *1.4. Appréciation de l'efficacité*

L'efficacité de l'alprostadil sera appréciée de la façon suivante :

- pour les obstacles droits :
. une augmentation de la $PaO_2$,
. l'observation de l'ouverture du canal artériel lors de la chirurgie ou, éventuellement, l'angiocardiographie

- pour les obstacles gauches :

. une diminution du gradient de pression entre l'artère pulmonaire et l'aorte,
. une augmentation des pouls fémoraux,
. une diminution de l'acidose,

. une diminution de la diurèse,
. une amélioration de l'insuffisance cardiaque congestive,
. une confirmation de la dilatation du canal artériel par angiocardiographie et/ou chirurgie.

### *1.5. Surveillance*

L'alprostadil est efficace en moins de trente minutes dans les cardiopathies cyanogènes et en une heure trente à trois heures, dans les obstacles gauches. Leur efficacité est quasi constante à condition que le canal artériel ne soit pas déjà anatomiquement fermé.

Ce traitement nécessite une surveillance intensive : scope, surveillance de la tension artérielle, ventilation artificielle en cas de complications respiratoires...

## 2. Époprosténol ($PGI_2$)

### *1.1. Voie d'administration*

L'époprosténol s'utilise exclusivement en perfusion continue, soit intravasculaire, soit directement dans la ligne sanguine alimentant le dialyseur (89).

### *1.2. Posologie*

*** Chez l'adulte :**

- Avant la dialyse : 5 ng/kg/min. par voie intraveineuse,
- Au cours de la dialyse : 5 ng/kg/min. dans la ligne artérielle du dialyseur ; la perfusion étant arrêtée à la fin de la dialyse.

Ces posologies ne doivent pas être augmentées sans surveillance adéquate du patient.

* Chez l'enfant et le sujet âgé :

Il n'existe pas de données spécifiques.
L'administration devra tout particulièrement être réalisée avec une grande attention en raison du risque de lésions des tissus en cas d'extravasation (pH élevé). En cas d'hypotension, la posologie doit être abaissée ou la perfusion arrêtée.

## 3. Iloprost (analogue $PGI_2$)

### *1.1. Voie d'administration*

L'iloprost est administré en perfusion IV.

### *1.2. Posologie*

Posologie maximale : 2 ng/kg/min.

L'iloprost doit être administré à la posologie maximale entraînant des effets vasomoteurs supportables par le patient.

La dose est adaptée individuellement en fonction de la tolérance et se situe entre 0,5 et 2 ng d'iloprost par kg de poids corporel et par minute pour une perfusion de 6 heures par jour.

- Pendant les deux ou trois premiers jours de traitement, la dose maximale bien tolérée par le patient est recherchée : le débit initial de 10 ml/h pendant 30 minutes (un débit de 10 ml/h correspond à une dose de 0,5 ng/kg/min pour un patient pesant 65 kg), est augmenté toutes les 30 minutes, par paliers de 10 ml/h jusqu'à un maximum de 40 ml/h (patient pesant moins de 75 kg) ou de 50 ml/h (à partir d'un poids corporel de 75 kg).
Si des effets indésirables tels que céphalées, nausées, baisse de la pression artérielle surviennent, il faut réduire le débit de perfusion jusqu'à trouver la dose maximum bien tolérée. Si les effets indésirables sont sévères, interrompre la perfusion.

- Le traitement sera ensuite poursuivi, en général, pendant quatre semaines, en utilisant la dose tolérée déterminée pendant les deux ou trois premiers jours de traitement.

### *1.3. Durée de traitement*

- La durée du traitement est de 4 semaines, en général. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.

- L'efficacité et la tolérance n'ont pas été étudiées pour des durées de traitement supérieures à 4 semaines ou en cas de cures répétées.

### *1.4. Mode d'emploi*

- La perfusion en continu pendant plusieurs jours n'est pas conseillée. En effet, bien qu'il n'y ait pas eu de conséquences cliniques, une tachyphylaxie, des effets sur les plaquettes ainsi qu'une hyper-agrégabilité à l'arrêt du traitement ont été rapportées.
Pour une perfusion IV, le contenu d'une ampoule d'ILOMEDINE® est dilué soit dans une solution salée (à 0,9 %), soit dans une solution glucosée (à 5 %). Il faut assurer un mélange homogène par agitation. La dilution d'une ampoule de 0,5 ml (0,05 mg) dans 250 ml de diluant donne une concentration de 0,2 µg/ml d'iloprost. En règle générale, la durée de perfusion est de 6 heures par jour. Il est recommandé d'utiliser un perfuseur automatique, la voie d'administration étant périphérique ou centrale.
La solution à perfuser doit être préparée quotidiennement pour maintenir la stérilité.

-Il est possible d'utiliser une seringue électrique. Dans ce cas, il faut diluer le contenu d'une ampoule d'iloprost de 0,5 ml (0,05 mg) dans 25 ml de solution salée (à 0,9 %) ou de solution glucosée (à 5 %).
La concentration obtenue étant de 2 µg/ml, la vitesse d'injection sera de 1 à 5 ml/h, suivant le même schéma progressif indiqué plus haut.

### *1.5. Surveillance*

L'iloprost doit être utilisé en milieu hospitalier dans un service disposant du personnel et de l'équipement permettant une surveillance étroite au cours du traitement.

- Le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être réalisé avant la mise en route de la perfusion et à chaque palier d'augmentation de dose.

- En cas d'insuffisance rénale, chez des patients nécessitant une dialyse, ou d'insuffisance hépatique sévère, il faut tenir compte du fait que les taux plasmatiques de l'iloprost sont augmentés en raison de l'élimination moindre du produit.
Chez ces patients, une réduction de dose est nécessaire (par exemple la moitié de la dose normale).

# ÉVALUATION

## Maladies artérielles périphériques

Il serait intéressant de pouvoir disposer d'études comparatives avec d'autres vasodilatateurs, telle que l'étude comparant iloprost (IV) et nifédipine (VO) dans le traitement des maladies artérielles périphériques (63).

En effet, la prise en charge de ces pathologies par les prostaglandines pose différents problèmes comme la tolérance, la lourdeur de la prise en charge hospitalière et le coût.
La recherche de la posologie minimale tolérée complique la conduite du traitement et fait réserver ces thérapeutiques aux cas extrêmes.

## Hypertension pulmonaire et SDRA

L'intérêt de l'utilisation des prostaglandines dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) devrait être comparé à celui du monoxyde d'azote qui représente une alternative thérapeutique à leur utilisation.

### 1. Rappels sur le NO

Le NO a montré une importante action inhibitrice du tonus des muscles lisses au niveau cardio-vasculaire. Il est utilisé dans les unités de soins intensifs pour traiter différentes pathologies (51) : SDRA (48), hypertension pulmonaire du nouveau-né (50), hypertension pulmonaire des cardiopathies congénitales, chirurgie cardiaque (5).
Il permet de s'opposer à la vasoconstriction pulmonaire par diffusion abluminale aux vaisseaux pulmonaires. Il n'exerce pas d'effet (ou très faible) sur les pressions artérielles systémiques, vraisemblablement en raison de sa rapide liaison à l'hémoglobine et de sa rapide inactivation.

Il n'est pas établi si le NO inhalé compense une production endogène déficiente ou s'il inhibe les enzymes responsables de sa synthèse (NO synthétase).
Globalement, une évaluation clinique des bénéfices du NO, incluant la recherche de phénomène de vasospasme à l'arrêt et l'incidence de son utilisation chronique restent à effectuer (62).

### 2. SDRA

Le NO a été comparé dans le SDRA à l'époprosténol ($PGI_2$).
Contrairement à l'époprosténol, le NO n'induit pas de changement des résistances vasculaires systémiques.

Le NO augmente la pression partielle en oxygène par rapport à la concentration en oxygène inspirée et diminue le shunt intrapulmonaire. NO et époprosténol diminuent les résistances vasculaires pulmonaires.

Dans le SDRA, le NO inhalé agit à des concentrations faibles (100 ppb à 18 ppm). De plus grandes concentrations sont nécessaires pour diminuer les résistances vasculaires pulmonaires dans l'hypertension pulmonaire du nouveau-né et après transplantation.

### 3. Hypertension artérielle pulmonaire

Il n'existe pas encore de traitement efficace et uniforme de l'hypertension artérielle pulmonaire.
Les traitements actuels sont principalement dirigés contre le faible débit cardiaque et la vasoconstriction pulmonaire. Les anticoagulants préviennent les épisodes thromboemboliques.
Le traitement vasodilatateur est destiné à diminuer les résistances vasculaires pulmonaires en diminuant la post-charge et en augmentant le débit du ventricule droit. Différents vasodilatateurs (acétylcholine, tolazoline, phentolamine, isoprénaline, captopril, hydralazine) ont été utilisés généralement sans grand succès.

L'étude de différents vasodilatateurs (hydralazine, phentolamine, trinitrine, diltiazem, $PGI_2$), dans le cadre de l'hypertension pulmonaire liée à une sclérodermie, a montré que l'époprosténol a l'effet vasodilatateur le plus puissant en aigu. Phentolamine et hydralazine semblent posséder une action vasodilatatrice en aigu non négligeable permettant une administration chronique *per os*. L'évolution hémodynamique à long terme, à 3 et 6 mois, reste à évaluer (61).

Les antagonistes des canaux calciques (nifédipine, diltiazem) sont plus efficaces et utilisés chez les patients sévèrement atteints. A haute dose, ils ont montré une amélioration hémodynamique et clinique nette. Toutefois, les effets inotropes négatifs et l'hypotension systémique limitent l'utilisation de ces agents, notamment chez les patients sévèrement atteints.
Hormis avec le monoxyde d'azote, une vasodilatation pulmonaire sélective n'est pas encore possible. La prostacycline ($PGI_2$) a donc un rôle dans l'augmentation de la survie et la qualité de vie des patients pour qui les antagonistes calciques sont inefficaces ou contre-indiqués. Toutefois, la prostacycline pourrait avoir des effets comparables aux antagonistes calciques chez les patients présentant des symptômes moins sévères (65).

En final, en cas de signes de défaillance ventriculaire droite, il faudra envisager le recours à la transplantation.

## CONCLUSION

Les prostaglandines sont impliquées dans la physiopathologie de nombreuses maladies.
Leurs indications potentielles sont donc multiples.

Les prostaglandines, si elles sont douées de propriétés très intéressantes *in vitro*, sont également responsables d'effets indésirables importants *in vivo*.
Leur manipulation reste donc très délicate et doit se restreindre à des domaines où aucun traitement équivalent n'existe (hémodialyse en cas de contre-indication à l'héparine, cardiopathie congénitale, thromboangéite oblitérante).

Il faut remarquer toutefois que leur courte demi-vie peut constituer un avantage car elle les rendent particulièrement sures chez des patients critiques puisque les effets indésirables disparaissent rapidement à l'arrêt de la perfusion.

Les études contrôlées sont relativement rares et menées chez des groupes de malades restreints ; de plus, la conservation du double aveugle, tout au long de l'essai, est délicate en raison de l'incidence des effets indésirables.

Les prostaglandines ont trouvé une place de choix dans certaines pathologies.

La perfusion intra-veineuse d'alprostadil a notamment transformé le pronostic immédiat des cardiopathies néonatales ducto-dépendantes. La mise au point d'un composé stable, équivalent, ayant un minimum d'effets indésirables, et pouvant être administré *per os* représenterait un progrès essentiel.

La manipulation pharmacologique du canal artériel est déjà une réalité. Il est probable que dans un avenir proche, les prostaglandines permettront de contrôler le tonus vasculaire pulmonaire du nouveau-né. Le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive souvent rebelle à toute thérapeutique est un autre exemple.

L'instabilité chimique de l'époprosténol a limité son utilisation en clinique. Le développement de molécules de structure similaire à la $PGI_2$ et d'une plus grande stabilité chimique a permis de clarifier les effets biologiques des analogues de la prostacycline et l'évaluation de leur potentiel thérapeutique. Le réel potentiel thérapeutique des analogues stables de la $PGI_2$ ne sera effectif que lorsque des formes orales seront disponibles permettant un traitement au long cours, notamment dans les pathologies artérielles périphériques.

Différents analogues sont à l'étude : le cicaprost est un analogue de la prostacycline qui associe une stabilité chimique à une stabilité métabolique car son catabolisme hépatique par β-oxydation est limité par rapport à celui de l'iloprost. Une forme orale à base de cyclodextrine a été élaborée.

Le béraprost est, également, un analogue stable actif par voie orale et de demi-vie allongée (1h).

Le futur des prostaglandines s'articule donc autour de deux pôles, une poursuite des études dans les indications évoquées et la recherche de formes galéniques et d'analogues permettant de s'affranchir de leurs principaux inconvénients.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Altstaedt HO, Berzewski B, Taschke C et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease fontaine stage IV with intravenous iloprost and $PGE_1$: a randomized open controlled study. Prostaglandins Leukot Essential Fatty Acids 1993 ; **49** : 573-8.

2 - Ashby B. Comparison of iloprost, cicaprost and prostacyclin effects on cyclic AMP metabolism in intact platelets. Prostaglandins 1992 ; **43** : 255-61.

3 - Barst RJ, Rubin L, Mc Goon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continous intravenous prostacyclin. Ann Int Med 1994 ; **121** : 409-15.

4 - Balzer K, Bechara G, Bisser H et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. Int Angiol 1991 ; **10** : 229-32.

5 - Beghetti M, Habre W, Friedli B, Benler M. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. Br Heart J 1995 ; **73** : 65-8.

6 - Belch JJF, McKay A, McArdle B et al. Epoprostenol (prostacyclin) and severe arterial disease. Lancet. 1983 ; February 12 : 315-7.

7 - Belch JJF, Newman P, Drury JK et al. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. Lancet 1983 ; February l2 : 313-5.

8 - Bönner G. Role of kinins and prostacyclin in blood pressure regulation. Arch Mal Cœur 1989 ; **82** : 15-9.

9 - Botting R, Vane JR. Vasoactive médiators derived from the endothelium. Arch Mal Coeur 1989 ; **82** : 11 -4.

10 - Cabane J, Boue F, Godeau P et al. Essai de traitement du phénomène de Raynaud sévère par la prostacycline ($PGI_2$). Rev Med Interne 1985 ; **6** : 581-9.

11 - Caruana RJ, Smith MC, Clyne D, Crow JW, Zinn JM, Diehl JH. Controlled study of heparin versus Epoprostenol sodium (prostacyclin) as the sole anticoagulant for chronic hemodialysis. Blood Purif 1991 ; **9** : 296-304.

12 - Caspary L, Creutzig A, Radeke U, Specht S, Alexander K. Intermittent intraarterial infusion therapy with $PGE_1$ in patients with severe claudication-results of a randomized prospective double blind study. Biomed Biochim Acta 1988 ; **47** (10/11) : S307-10.

13 - Charbonnel B. Les prostaglandines en 1981. Concours Médical 1981 ; **103** : 6431-46.

14 - Charbonnel B, Krémer M. Les prostaglandines et substances apparentées. Rev Méd Interne 1982 ; **III** : 163-74.

15 - Cheliakine-Chamboux C, Chantepie A, Godde F et al. Effets de la $PGE_1$ dans les coarctations aortiques néonatales. Thérapie 1991 : **46** : 231-3.

16 - Cremona G, Higenbottam T. Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995 ; **75** : 67A-71A.

17 - Creutzig A, Caspary L. Prostanoids in therapy of peripheral arterial occlusive disease. Thérapie 1991 ; **46** : 241-5.

18 - Dormandy J. Use of prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischaemia. Thérapie 1991 ; **46** : 319-22.

19 - Dowd PM, Martin MFR. Treatment of Raynaud's phenomenon by IV infusion of $PGI_2$. Brit J Derm 1982 ; **106** : 81 -9.

20 - Eklund A.E., Eriksson G, Olsson AG. A controlled study showing significant short term effect of prostaglandin E1 in healing of ischaemic ulcers of the lower limb in man. Prostaglandins Leukot Med 1982 ; **8** : 265-71.

21 - Falardeau P, Martineau A, Gagnon D. Prostaglandines et thromboxanes. Sem Hop Paris 1984 ; **60** : 1117-36.

22 - Fermont L, Wertheimer J, Batisse A et al. L'interruption de la crosse aortique: une urgence néonatale. Arch Fr Pediatr 1982 ; **39** : 359-66.

23 - Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. Lancet 1990 ; **335** : 555-7.

24 - Fiessinger JN, Boccalon H, Guilmot JL, Serise JM. Table ronde sur la méthodologie d'évaluation clinique des prostaglandines dans le traitement des artériopathies. Thérapie 1991 ; **46** : 247-51.

25 - Fletcher JR. Eicosanoids : critical agents in the physiological process and cellular injury. Arch Surg 1993 ; **128** : 1192-6.

26 - Freed MD, Heymann MA, Lewis AB et al. Prostaglandin $E_1$ in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. Circulation 1981 ; **64** : 899-905.

27 - Grant SM. Iloprost : a review of its pharmacodynamic and pharrnacokinetic properties and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporal circulation procedures. Drugs 1992 ; **43** (6 ) : 889-924.

28 - Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, Cato AE, Reeves JT. A comparison of the acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. Am Heart J 1985 ; **110** : 1200-4.

29 - Haijar DP, Pomerantz KB. Eicosanoids and their role in atherosclerosis. Arch Mal Cœur 1989 ; **82** : 21-6.

30 - Henley KS, Lucey MR, Normolle DP et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of prostaglandin E1 in liver transplantation. Hepatology 1995 ; **21** : 366-72.

31 - Henriksson P, Edhag O, Wennmalm A. Prostacyclin infusion in patients with acute myocardial infarction. Br. Heart J 1985 ; **53** : 173-9.

32 - Heymann MA, Rudolph AM. Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E1 in infants with pulmonary atresia. Pediatrics 1977 ; **59** : 325-9.

33 - Higenbottam T. The place of prostacyclin in the clinical management of primary pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1987 ; **136** : 782-5.

34 - Hildebrand M, Krause W, Angeli P et al. Pharmacokinetics of iloprost in patients with hepatic dysfunction. Int J Clin Pharm Ther Tox 1990 ; **28** : 430-4.

35 - Hildebrand M, Krause W, Oberender HA et al. Pharmacokinetics of iloprost in patients with severe peripheral arterial occlusive disease. Eicosanoids 1990 ; **3** : 145-8.

36 - Hildebrand M, Krause W, Fabian H, Koziol T, Neumayer HH. Pharmacokinetics of iloprost in patients with chronic renal failure and on maintenance haemodialysis. Int J Clin Pharm Res 1990 ; **X** (5) : 285-92.

37 - Hossman V, Heinen H. Auel H. Fitzgerald GA. A randomized, placebo controlled trial of prostacyclin ($PGI_2$) in peripheral arterial disease. Thromb Res 1981 ; **22** : 481-90.

38 - Iberer F, Wasler A, Tscheliessnigg K et al . PGE1 reduces the frequency of rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992 ; **11** : 727-32.

39 - Imbs JL, Stephan D, Welsh M, Barthelmebs M, Eisemann B. Pharmacologie clinique de la prostacycline et de ses analogues stables. Thérapie 1991 ; **46** : 211-6.

40 - Kappa JR, Fisher CA, Todd B et al. Intraoperative management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. Ann Thorac Surg 1990 ; **49** : 714-23.

41 - Kerins DM, Murray R, Fitzgerald GA. Prostacyclin and prostaglandin $E_1$ : molecular mechanisms and therapeutic utility. Prog Hemost Thromb 1991 ; **10** : 307-37.

42 - Kermode J, Butt W, Shann F. Comparison between prostaglandin $E_1$ and Epoprostenol (prostacyclin) in infants after heart surgery. Br Heart J 1991 ; **66** : 175-8.

43 - Knudtson ML, Flintoft VF, Roth DL, Hansen JL, Duff HJ. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. JACC 1990 ; **15** (3) : 691-7.

44 - Krause W, Krais Th. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. Eur J Clin Pharmacol 1986 ; **30** : 61-8.

45 - Leca F, Fiemeyer A, Thibert M. Urgences chirurgicales cardio-vasculaires néo-natales. Rev Péd 1983 ; **XIX** : 413-8.

46 - Lecompte T, Mamas S. Prostanoïdes et hémostase. Thérapie I 99 1 ; **46** : 227-30.

47 - Lévesque H, Cailleux N, Courtois H. Peptides vasoactifs d'origine endothéliale - perspectives thérapeutiques. Presse Méd 1994 ; **23** : 1172-7.

48 - Lévy B, Bollaert PE, Bauer P, Nace L, Audibert G. Larcan A. Therapeutic optimization including inhaled nitric oxid in adult respiratory distress syndrome in a polyvalent intensive care unit. J Trauma 1995 ; **38** (3) : 370-4.

49 - Long WA, Rubin LJ. Prostacyclin and $PGE_1$ treatment of pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1987 ; **136** : 773-6.

50 - Lönnqvist PA, Winberg, Lundell B, Sellden H, Olsson GL. Inhaled nitric oxide in neonates and children with pulmonary hypertension. Acta Paediatr 1994 ; **83** : 1132-6.

51 - Loskove JA, Frishman WH. Nitric oxide donors in the treatment of cardiovascular and pulmonary diseases. Am Heart J 1995 ; **129** (3) : 604-13.

52 - Maclouf J, Borgeat P, Grange MJ, Wautier JL, Caen JP. Prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes. Presse Méd 1984 ; **13** : 91-6.

53 - Martin MFR, Dowd PM, Ring EFJ et al. $PGE_1$ infusions of vascular insuffiency in progressive systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 1981 ; **40** : 35()-4.

54 - Massonnet-Castel S, Farge D, Tournay D and al. Utilisation d'une prostacycline de synthèse en circulation extra-corporelle. Presse Méd 1992 ; **21** : 113-8.

55 - Mc Hugh NJ, Csuka M, Watson H et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 1988 ; **47** : 43-7.

56 - Mohrland JS, Porter JM, Smith EA et al. A multiclinic placebo-controlled, double-blind study of $PGE_1$ in Raynaud's syndrome. Ann Rheum Dis 1985 ; **44** : 754-60.

57 - Monographie Iloprost. Therapeutic Drugs - Ed: Sir Collin Dollery- vol 1 - 1991 : 115-8.

58 - Muller B. Pharmacology of thromboxane A2, prostacyclin and other eicosanoids in the cardiovascular system. Thérapie 1991 ; **46** : 217-21.

59 - Olley PM, Coceani F. Rowe RD. Role of prostaglandin E1 and E2 in the management of neonatal heart disease. Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Ed. F Coceani, Olley PM, Raven Press, New-York, 1978 : 345-53.

60 - Pardy BJ, Lewis JD, Eastcott HHG. Preliminary experience with prostaglandins $E_1$ and $I_2$ in peripheral vascular disease. Surgery 1980 ; **88** : 826-32.

61 - Phlippoteau C, Brénot F., Blétry O, Simmonneau G, Duroux P. Etude des drogues vasodilatatrices dans l'hypertension artérielle pulmonaire des sclérodermies systémiques. Rev Mal Resp 1990 ; **7** : 249-54.

62 - Quinn AC, Petros AJ, Vallance P. Nitric oxide : an endogenous gas. Brit J Anesth 1995 ; **74** : 443-51.

63 - Rademaker M, Cooke ED, Almond NE et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis : a double blind randomised study. BMJ 1989 ; **298** : 561-4.

64 - Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J. Falke KJ. Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. Anesthesiology 1990 ; **72** : 238-44.

65 - Rich S. Medical treatment of primary pulmonary hypertension : a bridge to transplantation? Am J Cardiol 1995 ; **75** : 63A-66A.

66 - Rhodes RS, Heard SE. Detrimental effect of high-dose prostaglandin E1 in the treatment of ischemic ulcers. Surgery 1983 ; **93** (6) : 839-42.

67 - Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (Epoprostenol). Ann Int Med 1990 ; **112** : 485-91.

68 - Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. Br J Clin Pract 1990 ; **44** : 231-4.

69 - Sharma B, Wyeth RP, Gimenez HJ, Franciosa JA. Intracoronary prostaglandin E1 plus streptokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1986 ; **58** : 1161-6.

70 - Shoemaker WC, Appel PL. Effects of prostaglandin E1 in adult respiratory distress syndrome. Surgery 1986 ; **99** : 275-83.

71 - Slotman G, Kerstein MD, Bone RC et al. The effects of PGE1 on non-pulmonary organ function during clinical acute respiratory failure. The PGE1 study groups. J Trauma 1992 ; **32** : 480-8.

72 - Souvignet G. Prostaglandines et maladies cardiovasculaires. ADPHSO 1987 ; **12** : 37-44.

73 - Szezeklik A, Gryglewski RJ, Nizankowski R, Skawinski S, Gluszko P, Korbut R. Prostacyclin therapy in peripheral arterial disease. Thromb Res 1980 ; **19** : 191-9.

74 - Théroux P, Latour JG, Diodati J et al. Hemodynamie, platelet and clinical responses to prostacyclin in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1990 ; **65** : l084-9.

75 - Torley HI, Madhok R, Capell HA et al. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. Ann Rheum Dis 1991 ; **50** : 800-4.

76 - Tremoli E, Colli S, Paoletti R. Mode of action of PGI2 and of its stable derivative iloprost on platelets and leukocytes. Thromb Res 1990 ; Suppl. **XI** : 33-42.

77 - Trubenstein G, Von Bary S, Breddin K et al. Intravenous prostaglandin E1 versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease-a controlled randomised multicenter study. VASA 1989 ; Suppl. **28** : 44-9.

78 - Vane JR, Botting RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin. Am J Cardiol 1995 ; **75** : 3A-10A.

79 - Vassar MJ, Fletcher MP, Perry CA, Holcroft JW. Evaluation of PGE1 for prevention of respiratory failure in high risk trauma patients : a prospective clinical trial and correlation with plasma suppressive factors for neutrophil activation. Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids 1991; **44** : 223-31.

80 - Villain E, Batisse A. L'utilisation des prostaglandines en cardiologie infantile. Rev Péd 1984 ; **XX** : 173-6.

81 - Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F. Seeger W. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. Lancet 1993 : **342** : 961-2.

82 - Warrington SJ, O'Gradv J. Cardiovascular efl`ects of` prostacyclin in man. Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. Ed. Samuelson B., Ramwell P.W., Paoletti R. Raven Press, New-York, 1980, vol 7 : 619-24.

83 - Watson HR, Belcher G. Retrospective comparison of iloprost with other treatments for secondary Raynaud's phenomenon. Ann Rheum Dis 1991 ; **50** : 359-61.

84 - Watson HR, Belcher G, Brierley J K, Dole WP. Iloprost in cardiopulmonary bypass procedures. Agents Actions 1992 ; **37** (Suppl.) : 346-53.

86 - Weir EK. The United States experience with the acute and chronic treatment of primary pulmonary hypertension. Eur Heart J 1988 ; **9** : 33-8.

87 - Ylitalo P, Kaukinen S, Reinikainen P, Salenius JP, Vapaatalo H. A randomized, double-blind, cross-over Comparison of iloprost with dextran in patients with peripheral arterial occlusive disease. Int J Clin Pharm Ther Tox 1990 ; **25** (5) : 197-204.

88 - Yardumian DA, Isenberg DA, Rustin M, Belcher G. Snaith ML et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with iloprost, a chemically stable prostacyclin analogue. Brit J Rheum 1988 ; **27** : 220-6.

89 - Dossiers Laboratoires.

# Prostaglandines en cardiovasculaire dans Thériaque* : Quelques exemples

* Banque de données sur le médicament :
- sur minitel, 36 16 CNIMH (1,29 F la minute)
- sur CD ROM EUROMED (regroupe les données de Thériaque et d'autres banques de renommée internationale, Index Nominum et Martindale notamment)

- Alprostadil (PGE1) : PROSTINE VR 0,5MG/1ML SOLUTION INJECTABLE AMPOULE POUR PERFUSION

- Époprosténol (PGI2) : FLOLAN 0,5MG/50ML POUDRE LYOPHILISEE ET SOLUTION INJECTABLE

- Iloprost (Analogue PGI2) : ILOMEDINE 0,05MG/0,5ML SOLUTION INJECTABLE AMPOULE

## CLASSES

### PROSTINE VR

- *Pharmaco-thérapeutiques (CNIMH)* : Autacoïde et analogue agoniste, Vasodilatateur musculotrope.

- *ATC (Anatomical Therapeutical Clinical classification) :* Prostaglandines / Alprostadil (code C01EA01).

- *EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association)* : Médicaments cardiaques / Autres médicaments cardiaques (code C01X).

### FLOLAN

- *Pharmaco-thérapeutiques (CNIMH)* : Antiagrégant plaquettaire.

- *ATC (Anatomical Therapeutical Clinical classification) :* Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue / Époprosténol (code B01AC09).

- *EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association)* : Agents antithrombotiques / Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (code B01C).

### ILOMEDINE

- *Pharmaco-thérapeutiques (CNIMH)* : Vasodilatateur périphérique.

- *ATC (Anatomical Therapeutical Clinical classification) :* Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue / Iloprost (code B01AC11).

- *EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association)* : Agents antithrombotiques / Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (code B01C).

## INDICATIONS

### PROSTINE VR

Statut : AMM

- *PERSISTANCE CANAL ARTERIEL* :

"Maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative, chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale."

### FLOLAN

Statut : ATU prescription restreinte / importé

- *COAGULATION CIRCULATION EXTRACORPORELLE :*

"L'époprosténol (PGI2) est commercialisé en Grande-Bretagne, importé en France par Wellcome, et distribué par la Pharmacie Centrale.
L'époprosténol est indiqué comme une alternative à l'héparine durant la dialyse rénale, surtout quand il existe un risque important de saignement lié à l'utilisation de l'héparine.
L'époprosténol est utilisé pour inhiber l'agrégation plaquettaire, rencontrée dans les circulations extracorporelles (hémodialyse, hémofiltration, pontage cardiopulmonaire).
Réf. : Martindale, 30ème éd., p1154-1156."

### ILOMEDINE

Statut : AMM

- *MALADIE DE BUERGER :*

"Traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger) dans le cas où la revascularisation n'est pas indiquée."

# Prostaglandines en cardiovasculaire dans Euromed* : Quelques exemples

* Le CD ROM EUROMED regroupe les données de Thériaque et celles d'autres banques de renommée internationale, Index Nominum et Martindale notamment.
Les exemples de recherche suivants sont effectués à partir d'EUROMED. Nous vous indiquons le temps nécessaire pour obtenir la réponse. Alors, à vos chrono !

## INFORMATIONS SUR LES MÉDICAMENTS

- entrez PROSTAGLANDINE sur la ligne "classe chimique »

3"

- vous obtenez les spécialités correspondantes dont trois sont utilisées en cardiovasculaire :
*PROSTINE VR 0,5MG/1ML SOLUTION INJECTABLE AMPOULE POUR PERFUSION
* FLOLAN 0,5MG/50ML POUDRE LYOPHILISEE ET SOLUTION INJECTABLE
* ILOMEDINE 0,05MG/0,5ML SOLUTION INJECTABLE AMPOULE

2"

## PROSTINE VR

### Contre-indications (CI)

- *Terrain particulier* : CI absolue chez les nouveaux-nés atteints de la maladie des membranes hyalines.

### Précautions d'emploi

- *Diabète* : Enfants de mère diabétique : sévères hyperglycémies signalées pendant la perfusion postopératoire.

- *Terrain hémorragique* : Surveiller le fonctionnement respiratoire.

### Mise en garde

- *Quel que soit le terrain* : Au delà de 12 jours de traitement, on note des manifestations osseuses chez l'animal et chez l'enfant: pratiquer des perfusions de 7 jours maxima.

## FLOLAN

### Précautions d'emploi

*Allaitement - Autre traitement en cours - Enfant - Grossesse - Sujet âgé*

### Mise en garde

- *Quel que soit le terrain* : Si une hypotension excessive apparaît, il faut alors réduire les doses ou faire une perfusion discontinue. L'effet hypotensif de l'époprosténol peut être majoré par l'utilisation de solution d'acétate dans le bain de dialyse. Réf. : Martindale 30ème éd., P 1154, 1156.

## ILOMEDINE

### Contre-indications (CI)

- *Allaitement*

- *Grossesse* : La grossesse constitue une contre-indication à l'utilisation d'ilomédine en raison de la survenue d'anomalies des doigts (croissance retardée ou fusion des doigts) chez quelques foetus, au cours de l'étude d'embryotoxicité chez le rat. Ces anomalies sont probablement liées à des modifications hémodynamiques de la circulation fœtoplacentaire.

- *Hypersensibilité à l'iloprost*

- *Insuffisance cardiaque décomposée non contrôlée :* CI absolue

-*Œdème aigu du poumon :* CI absolue

- *Pathologie coronarienne*

- *Terrain hémorragique* : CI absolue

- *Trouble du rythme et/ou de la conduction* : CI absolue

- *Ulcère gastro-duodénal maladie* : CI absolue

### Précautions d'emploi

- Hypotension

- Terrain particulier : Chez les patients nécessitant une amputation urgente (par exemple en cas de gangrène infectée), il ne faut pas retarder le recours à la chirurgie.

### Mise en garde

- *Quel que soit le terrain* : L'arrêt du tabagisme reste une mesure indispensable. Eviter le contact avec la peau (risque d'érythème indolore mais prolongé). Penser à la possibilité d'une hypotension orthostatique chez les patients passant en orthostatisme à la fin de la perfusion.

# Index

**ABRÉVIATIONS**

| | |
|---|---|
| Évaluation thérapeutique : | ET |
| Le point sur | PS |
| Fiche | FC |
| Critères de choix | CC |

Page x → = page x et suivantes(s)


Alprostadil (ET) 34, 39 →, 48 →76 →
AMPc 41 →
Analogue stable de la prostacycline (ET) 34 →
Angiopathies diabétiques (PS) 8
Angor instable (ET) 59
AREC voir Assistance Respiratoire Extra Corporelle
Artériopathies des membres inférieurs (ET) 48 →
Assistance Respiratoire Extra Corporelle (PS) 16 →
Athérosclérose (PS) 8,
ATU (PS) 10, 22

BPCO voir Bronchopneumonie chronique obstructive
Bronchopneumonie chronique obstructive (PS) 18

Canal artériel (ET) 65 →
Cardiopathies ducto-dépendantes (ET) 65 →
Chimiluminescence (PS) 1, 24
Circulaire DGS/DE/ n°96-72 (PS) 10

DBP voir Dysplasie bronchopulmonaire
Diabète (PS) 8
Dysplasie bronchopulmonaire (PS) 18

ECMO voir Extra Corporeal Membrane Oxygenation
EDRF voir Endothelium Derived Relaxing Factor
EDRF/NO (PS) 6 →
Endothelium Derived Relaxing Factor (PS) 6 →
Époprosténol (ET) 34, 39 →, 48 →76 →
Extra Corporeal Membrane Oxygenation (PS) 16 →

FLOLAN® (ET) 37

Gaz à usage médical (PS) 6 →
GMPc voir Guanosine monophosphate cyclique
Greffes cardiaques et hépatiques (ET) 59 →
Guanosine monophosphate cyclique (PS) 7 →

Hémoglobine (PS) 12 →, 21 →
Hémorragie subarachnoïdienne (PS) 8
Héparinothérapie standard (ET) 73 →
HTAPP voir Hypertension artérielle pulmonaire persistante
Hypertension artériellepulmonaire (PS) 8, 14 →
(ET) 61 →
Hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire
(PS) 16 →, 22
Hypertension artérielle pulmonaire persistante (PS) 16 →, 22
Hypoxémie
. réfractaire (PS) 22 →
. sévère (PS) 22 →

ILOMEDINE® (ET) 34
Iloprost (ET) (ET) 34, 39 →, 48 →76 →
Infarctus du myocarde (ET) 59
Inhibition de l'agrégation plaquettaire (PS) 13, (ET) 43 →

Lésions de reperfusion (PS) 8

Maladies artérielles périphériques (ET) 48 →
Methémoglobinémie (PS) 12 →, 21 →
Monoxyde d'azote (PS) 9 →, 18 →, 21 →
Murray score (PS) 27

Neurotransmission non adrénergique non cholinergique (PPS) 7
NO voir Monoxyde d'azote
NO2 (PS) 12, 21 →
NO-synthétase (PS) 7 →

Oxyde nitrique (PS) 6

PGE1 voir Alprostadil
PGI2 voir Époprosténol
Phénomène de Raynaud 55
Pontage veineux (PS) 8
Prostaglandines 34 →
Prostacycline voir Epoprosténol
PROSTINE VR® (ET) 37

Résistances vasculaires artérielles (PS) 9 →, 18 →, 21 →
Resténose coronarienne (ET) 59

SDRA voir Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Syndrome d''hypertension artérielle pulmonaire primitive 16 →, 22
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (PS) 16 →, 22
(ET) 70 →

Thromboangéite oblitérante (ET) 48, 54
Thrombopénie induite par l'héparine (ET) 73 →
Traçabilité (PS) 10

Vasoconstriction (PS) 9 →, 18 →, 21 →
Vasodilatation (PS) 9 →, 18 →, 21 →
Ventilateur (PS) 23 →